

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III - Klinikum der Universität München
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. W. Hiddemann

VERLAUF VON MAGNESIUM- UND CALCIUMWERTEN UNTER EINER THERAPIE MIT CETUXIMAB – EINE ERWEITERTE TOXIZITÄTSANALYSE

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig Maximilians-Universität zu München

Doris Fischhaber

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. V. Heinemann
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Andreas Herbst
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. med. S. Stintzing
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	23.07.2015

INHALT

Einleitung	1
1. Der Epithelial Growth Factor Receptor	1
2. EGFR-Antikörper Cetuximab.....	3
3. Zielsetzung	11
Material und Methoden	12
1. Patienten.....	12
2. Klinische Parameter:	12
3. Statistische Analyse:.....	13
Ergebnisse	15
1. Hypomagnesiämie.....	20
2. Hypocalcämie	24
3. Akneiformes Exanthem	28
Diskussion	32
1. Hauttoxizität.....	32
2. Hypocalcämie	33
3. Hypomagnesiämie.....	34
4. Vergleich zwischen Calcium- und Magnesiumdynamik unter Therapie mit Cetuximab	36
5. prädiktiver Wert der Magnesium- und Calciumwerte für Patienten mit mKRK	37
Zusammenfassung	39
Anhang	40
Fachinformation Erbitux.....	40
Fachinformation Vectibix	48
Dokumentationsbogen CTCAE 3.0-Kriterien	58
Votum der Ethikkommission der LMU München	59
Abkürzungsliste	60
Poster 14. Internationales Treffen, Herrsching 2012	63
Poster 10. ASCO Gastrointestinal Meeting, San Francisco 2013	64
Publikation in Anticancer Drugs 10/2013	65
Literaturverzeichnis.....	72
Danksagungen.....	76

EINLEITUNG

1. DER EPITHELIAL GROWTH FACTOR RECEPTOR

Der epitheliale Wachstumsfaktor Rezeptor (EGFR (epithelial growth factor receptor), auch c-ErbB1 (cellular avian erythroblastosis homologue B1) oder HER-1 (human epidermal growth factor receptor 1)) ist ein membranständiger Rezeptor mit Tyrosinkinaseaktivität aus der Familie der ErbB-Rezeptoren. Diese Familie umfasst die vier Rezeptoren ErbB1 bis ErbB4. Mehrere para- und autokrine Botenstoffe aus der Familie der EGF-like growth factors, beispielsweise EGF (epithelial growth factor), TGF α (transforming growth factor α), HBEGF (heparin-binding EGF-like growth factor), Epigen, Epiregulin, Betazellulin und Amphiregulin[2] binden an seine extrazelluläre Ligandenbindungsdomäne und aktivieren ihn.

Die Liganden sind als in der Zellmembran verankerte Vorläufermoleküle biologisch aktiv. Allerdings können die abgespaltenen Faktoren auch frei diffundierend vorliegen[2]. Der im inaktiven Zustand monomere Rezeptor bildet im aktivierten Zustand Homodimere oder Heterodimere mit anderen Rezeptoren der ErbB-Familie, was wiederum die intrazellulär gelegene Tyrosinkinase-Region des Rezeptors aktiviert. Mit ihrer Phosphorylierung beginnt die intrazelluläre Signalübertragung[3, 4]. Dabei werden im Zellplasma sekundäre Signaltransduktionskaskaden in Gang gesetzt, in denen auch das Genprodukt von KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene) eine Rolle spielt[5]. Über mehrere, in Bild 1.1. schematisch dargestellte Wege werden verschiedenste Effekte auf die Expression oder Suppression von Genen erzielt.

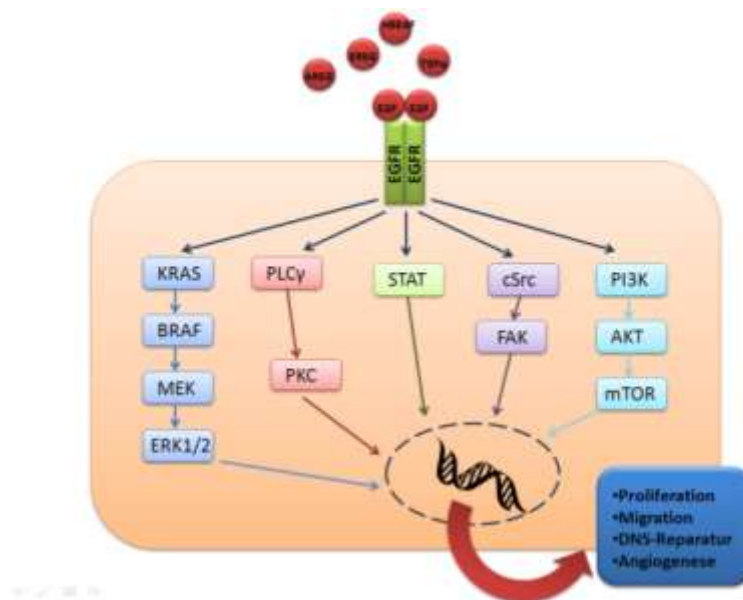


Bild 1.1 Schematische Darstellung der EGFR-aktivierten Signalwege EGFR= epithelial growth factor receptor, EGF= epithelial growth factor, TGF α = transforming growth factor α , AREG= Amphiregulin, EREG= Epiregulin, HBEGF= heparin-binding EGF-like growth factor, KRAS= Kirsten rat sarcoma viral oncogene, BRAF= RAF-Onkoprotein B, MEK= Serin-Threonin-Kinasen MEK1 und MEK2 auch MAPK-Kinase, ERK1/2= extracellular-signal-related Kinase, PLC γ = Phospholipase C, PKC= Proteinkinase C, STAT= signal transducers and activators of transscription, cSrc= Tyrosinkinase, FAK= fokale Adhäsionskinase, PI3K= Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphat, AKT= Proteinkinase B, mTOR= mammalian target of rapamycin

Der EGFR hat ein ubiquitäres Expressionsmuster. Unter anderem konnte er in Niere, Nebenniere, Knochenmark, Groß- und Kleinhirn, Herz, Leber, Lunge, Placenta, Prostata, Speicheldrüsen, Milz, Thymus, Schilddrüse, Trachea, Gebärmutter, Dick- und Dünndarm immunhistochemisch nachgewiesen werden[2].

Die aktive, transzelluläre Rückresorption von Magnesium in der Niere erfolgt durch den Ionenkanal TRPM6 (transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 6).

Die Expression von TRPM6 ist von der Aktivierung der EGFR Signalkaskade abhängig.

In der Niere wurde der EGFR in glomerulären Endothelzellen, peritubulären Kapillaren, den Kapillarwänden und entlang des dicken, aufsteigenden Teils der Henleschleife und der Pars convoluta des distalen Tubulus nachgewiesen[2]. Die beiden letztgenannten Abschnitte sind wichtige Reabsorptionsorte für Magnesium und Calcium.

Die Aktivierung des EGFR ist allgemein an der Regulation von Zellproliferation, Differenzierung, Migration, Adhäsion und Hemmung der Apoptose[6] beteiligt, also an Prozessen, die in Krebszellen unkontrolliert und verstärkt ablaufen[3]. Die EGFR-Aktivierung erhöht in Geweben auch die Neo-Angiogenese, bei Tumoren die Invasivität und die Tendenz zur Metastasierung durch erhöhte Migrationsfähigkeit der Krebszellen.[6]

Unter den malignen Tumoren finden sich daher viele, die gehäuft eine vermehrte Expression des EGFR vorweisen oder bei denen mittels autokriner Stimulation die Aktivität des EGFR erhöht ist[6]. Dazu zählen das kolorektale Karzinom (Überexpressionsrate 60-80% beim mKRK (metastasiertes kolorektales Karzinom)[3]), die Plattenepithelkarzinome von Kopf und Hals (SCCHN, squamous cell carcinoma of head and neck; beim SCCHN als epitheliales Karzinom wird der EGFR in 80-90% überexprimiert[7]), Magenkarzinome (zehn bis 63% mit EGFR-Überexpression[8]), das Mamma-Karzinom und das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC, non small cell lung cancer)[9]. Auch bei anderen Tumorentitäten ist eine Überexpression des EGFR beschrieben worden[10-12].

Beim mKRK und SCCHN ist die EGFR-Überexpression darüber hinaus ein prognostischer Faktor für schlechteres Überleben[3, 6, 7].

Durch die wichtige Funktion, welche die Aktivierung des EGFR in der Karzinogenese und Metastasierung unterschiedlichster Tumoren spielt, wurde der EGFR schon früh als mögliches Target einer zielgerichteten Therapie erkannt. Daraus haben sich zum einen die Antikörper gegen die extrazelluläre Domäne des EGFR (Cetuximab und Panitumumab) als auch die Hemmung der intrazellulär gelegenen Tyrosinkinase-region mittels Erlotinib oder Gefitinib als wichtige therapeutische Möglichkeiten in der Behandlung von soliden Tumoren etabliert[13-16].

Cetuximab und Panitumumab binden als Antikörper an die extrazelluläre Liganden-bindungsdomäne des EGFR und blockieren seine Aktivierung. Die Therapie mit diesen Medikamenten ist jedoch nur für die Patienten erfolgversprechend, in deren Tumorgewebe sich keine aktivierenden Mutationen der nachgeschalteten intrazellulären Signalwege finden. Für das KRAS-Gen ist dieser Effekt am häufigsten beschrieben und konnte in wichtigen retrospektiven Analysen von Studien im mKRK bestätigt werden[5, 16-18].

Das KRAS-Gen codiert ein kleines G-Protein, das die ligandenabhängige Aktivierung des EGFR mit dem intrazellulären MAPK (Ras-Raf-mitogen-activated protein kinase) -Signalweg verbindet[19]. Aktivierende KRAS-Mutationen finden sich an Codon 12, 13, 59, 61, 117 und 146 des KRAS Gens. Im Fall einer Mutation kommt es zu einer rezeptorunabhängigen Aktivierung der sekundären Signaltransduktionskaskaden. Eine Blockierung des EGFR ist dann für den MAPK-Weg nicht mehr wirksam[5, 20].

Tyrosinkinaseinhibitoren wie Erlotinib und Gefitinib blockieren in der Zelle die durch EGFR-Aktivierung in Gang gesetzten Signalwege. Ihre hemmende Wirkung ist jedoch geringer als die von monoklonalen Antikörpern gegen den EGFR[21]. Die doppelte Blockade des EGFR beispielsweise durch Erlotinib und Cetuximab in Kombination ist ein weiterer möglicher Therapieansatz[22, 23].

2. EGFR-ANTIKÖRPER CETUXIMAB

Aktuell sind Cetuximab und Panitumumab als EGFR-Antikörper zur Therapie von Malignomen zugelassen.

EIGENSCHAFTEN VON CETUXIMAB

Cetuximab ist ein chimärer monoklonaler IgG1 (Immunglobulin G1)-Antikörper, das heißt, er ist aus menschlichem und Mausprotein kombiniert, wobei der variable Teil des Antikörpers von der Maus stammt und der konstante menschlichen Ursprungs ist. Cetuximab ist aus den variablen Domänen eines murinen, also von der Maus stammenden, anti-EGFR Antikörpers, den konstanten Domänen der schweren Kette und der leichten kappa-Ketten-Region von humanem IgG1 zusammengesetzt. Sein Molekulargewicht beträgt etwa 152 kDa[6].

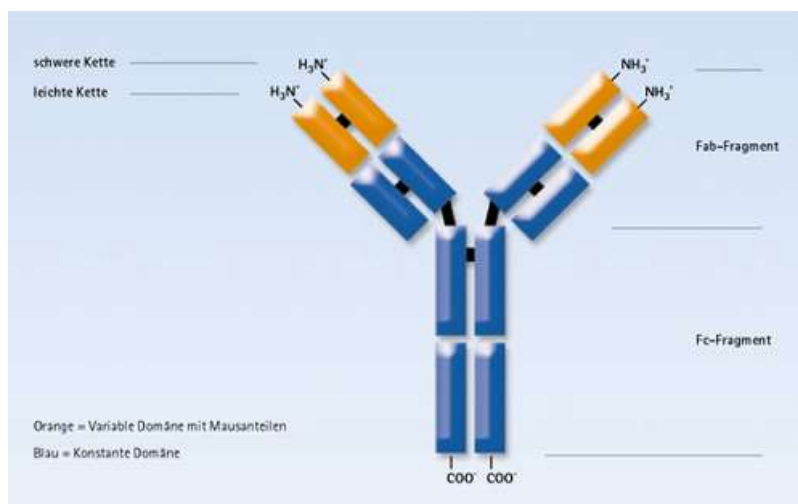


Bild 1.2 Struktur des Antikörpers Cetuximab

Quelle:

<http://www.erbitux.de/fachkreis/ueber-erbitux/struktur.htm>

F_{ab}-Fragment= antigen-binding Fragment,
F_c-Fragment= cristalline Fragment

Der Antikörper bindet an die β III-Region der extrazellulären Domäne des EGFR mit hoher Spezifität[3, 4, 16, 24], hemmt die Rezeptoraktivierung kompetitiv[2] und verursacht, dass der EGFR downreguliert wird. Die Zelle bleibt in der G1-Phase des Zellzyklus stehen und ihr Wachstum ist somit gehemmt[25]. Die Affinität von Cetuximab zum EGFR ist zehnmal höher als die seiner natürlichen Liganden EGF und TGF α [3, 9].

Weitere Faktoren, die zur Wirkung des Antikörpers beitragen, sind durch das Immunsystem vermittelte Mechanismen gegen das Tumorwachstum. Dazu gehört die Antikörper-abhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC=antibody dependent cell-mediated cytotoxicity), bei der die F_c (cristalline fragment) -Rezeptoren präsentierenden Zellen wie Makrophagen und natürliche Killerzellen beteiligt sind. In einer retrospektiven Analyse konnten für das Outcome einer Cetuximabtherapie vorteilhafte Polymorphismen des Fc- γ -Rezeptors identifiziert werden[19, 21].

Cetuximab ist zur Therapie des metastasierten, EGFR-exprimierenden kolorektalen Karzinoms mit RAS-Wildtyp in Kombination mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierten Therapieregimen, sowie nach Therapieversagen in der Kombinationstherapie oder als Monotherapie zugelassen. Zur Erstlinientherapie wird Cetuximab mit FOLFOX (FOLinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin) kombiniert. In Verbindung mit Strahlentherapie oder einer Platin-basierten Chemotherapie wird es auch bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich (SCCHN) eingesetzt [Merck Fachinformation Erbitux, siehe Anhang]. Bei weiteren Tumorentitäten konnte in Phase II Studien eine Wirksamkeit einer Cetuximab-basierten Therapie gezeigt werden. Diese Wirkung war in Phase III Studien nicht signifikant, so dass keine Zulassung erfolgte. Beispiele hierfür sind: Für Patienten mit nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) und dem immunhistochemischen Nachweis einer EGFR-Überexpression verlängerte Cetuximab das progressionsfreie Überleben[6]. Bei Adenokarzinomen des gastro-ösophagealen Übergangs (AEG-Tumore) mit einer EGFR-Überexpression zeigte eine Kombinationstherapie aus Cetuximab mit Irinotecan in der Zweitlinien-Therapie Aktivität[8]. Auch bei Patienten mit fortgeschrittenen Urothelkarzinom wurden erfolgreiche Therapieversuche mit Cetuximab in Kombination mit Paclitaxel gemacht[26]. Beim kolorektalen Karzinom korreliert die EGFR-Expression der Tumorzellen nur in geringem Maß[21] oder gar nicht[3] mit dem Ansprechen der Cetuximab -Therapie. Weiterhin wurde für Patienten mit nicht nachweisbarer EGFR-Expression im Tumorgewebe ein Ansprechen auf Cetuximab beschrieben. Deshalb ist die Bedeutsamkeit dieses Biomarkers in der Therapie des KKRK eher gering.

ZUM VERGLEICH: PANITUMUMAB

Panitumumab ist ein rekombinanter, monoklonaler, voll humaner IgG2 kappa Antikörper gegen den EGFR. Die Bindungsstelle ist genau wie bei Cetuximab die β III-Region der extrazellulären Domäne, Panitumumab besitzt jedoch eine noch höhere Affinität zum Rezeptor. Sein Molekulargewicht beträgt ungefähr 147 kDa[6]. Panitumumab ist zur Therapie des mKRK mit RAS-Wildtyp in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX zugelassen und in der Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI (FOLinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan) bei Patienten, bei denen die Erstlinientherapie mit Fluoropyrimidinen (ausgenommen Irinotecan) versagte. Zur Monotherapie erfolgte eine Zulassung nach Versagen der Therapie mit Fluoropyrimidinen, Oxaliplatin und Irinotecan [AMGEN Fachinformation Vectibix, siehe Anhang].

UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN

Einen großen Teil der Nebenwirkungen haben Cetuximab und Panitumumab aufgrund des gleichen Wirkmechanismus gemeinsam. Beide Antikörper lösen bei der Mehrzahl der Patienten an Kopf und Oberkörper ein Akne-ähnliches Exanthem aus (Cetuximab >80%, Panitumumab 93% laut Fachinformation). Die Frequenz von behandlungsbedürftigen (CTC AE Grad >3) akneiformen Exanthem wird bei Cetuximab mit 15-17% und bei Panitumumab mit bis zu 30% angegeben. Durch die Blockade des EGFR in der Niere kommt es in unterschiedlichem Ausmaß zu Hypomagnesiämie (Cetuximab und Panitumumab je in mehr als zehn Prozent der Fälle laut Fachinformation), manchmal begleitet von Hypocalcämie[27] und oder Hypokaliämie[28].

Bei der Gabe von EGFR-Antikörpern kann es zu leichten bis schweren Infusionsreaktionen von arterieller Hypotension, Fieber, Schüttelfrost, Bronchospasmus bis hin zur schweren Anaphylaxie kommen. Für Panitumumab wird dafür insgesamt eine Wahrscheinlichkeit von etwa vier Prozent angegeben, bei Cetuximab liegt diese mit mehr als zehn Prozent höher, was durch den potentiell immunogenen Maus-Anteil des Antikörpers erklärt werden könnte. Die Häufigkeit von schweren infusionsbedingten Reaktionen geben die Hersteller für Cetuximab mit mehr als ein Prozent, für Panitumumab mit weniger als ein Prozent an. Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen werden als Nebenwirkungen beschrieben[5]. Unter Umständen werden durch anhaltende Diarrhöen Dehydratation und Anorexie ausgelöst. Weiterhin sind als Nebenwirkungen von Cetuximab der sehr häufige Anstieg der Leberenzyme und Mukositis bekannt, die durch Epistaxis kompliziert sein kann. Häufig begleiten Kopfschmerzen, Konjunktivitis und Müdigkeit die Therapie mit Cetuximab. Seltener Nebenwirkungen und Risiken sind in der Fachinformation aufgeführt.

HYPOMAGNESIÄMIE

Magnesium ist an zahlreichen Vorgängen der Zellfunktion und Zellteilung beteiligt: Der Elektrolyt hat Bedeutung für die neuromuskuläre Funktion, bei der Hormon-Rezeptor-Bindung, DNA-Synthese[2], -Stabilisation und -Reparatur, sowie als Cofaktor von Enzymen für Nucleinsäuresynthese, Proteinsynthese und Energiegewinnung[24, 29, 30]. Zusätzlich ist er an der Regulation von Zellproliferation, Differenzierung, Angiogenese und Apoptose beteiligt[30].

Weiterhin beeinflussten im Tierexperiment magnesiumarme Diät und Veränderungen der Magnesiumverfügbarkeit die biologische Antwort von Entzündungszellen. Es ließ sich im Tierversuch erhöhter oxidativer Stress bei Magnesiummangel nachweisen[30].

Durch intestinale Aufnahme und renale Ausscheidung wird der Magnesiumspiegel konstant gehalten[2, 24]. Parathormon (PTH) und Calcitriol beeinflussen neben der Regulation des Calciumhaushalts die enterale Resorption und renale Rückresorption von Magnesium. Im Rahmen einer negativen Rückkoppelung spielt der Magnesiumspiegel für die Regulation der PTH-Ausschüttung eine Rolle[2]. Niedrige extrazelluläre Konzentrationen von Magnesium vermindern die PTH-Sekretion und die Gewebeempfindlichkeit des Knochens für PTH[9, 31]. Deshalb wird eine Hypomagnesiämie häufig von Hypocalcämie begleitet[30].

Magnesium wird in der Niere zum Großteil durch passiven parazellulären Transport mittels Paracellin 1[27] im proximalen Tubulus und im dicken aufsteigenden Teil der Henleschleife rückresorbiert. Die Feinabstimmung der Magnesiumausscheidung und damit des im Blut messbaren Spiegels findet letztendlich in der Pars convoluta des distalen Tubulus statt, wo bis zu zehn Prozent des reabsorbierten Magnesiums apikal aktiv durch den TRPM6 als wichtigsten Kationenkanal einem Transmembranpotential folgend in die Zelle aufgenommen werden können[2]. Durch die in vitro nachvollziehbare Blockade des EGFR[2] in der Niere und im Darm durch Cetuximab wird dort auch die Aktivität des TRPM6 verringert. Besonders durch die verminderte Reabsorption von Magnesium in der Niere[2, 29] entsteht als Nebenwirkung in der Cetuximab-Therapie eine laborchemisch nachweisbare Hypomagnesiämie. Im Urin lässt sich dann eine für den niedrigen Serumspiegel unangemessen hohe Magnesiumausscheidung feststellen[2, 9, 27]. Die Ergebnisse im Rahmen von Studien durchgeführter Magnesium-Belastungstests legten eine erniedrigte renale Retentionsschwelle für Magnesium nahe. Durch orale oder parenterale Substitution kann der gemessene Magnesiumspiegel daher nicht dauerhaft angehoben werden[27, 32].

Um Hypomagnesiämie dritten oder vierten Grades zu mildern waren bei M. Fakihi und Kollegen zwei bis siebenmal wöchentlich intravenöse Gaben von je 4-10 g Magnesiumsulfat notwendig[33]. Weiterhin wurde beobachtet, dass die aufwändige intravenöse Magnesiumsubstitution im weiteren Verlauf der Therapie mit Cetuximab an Effektivität verlor[32]. Die Effektivität von Cetuximab wurde durch die Substitution von Magnesium und Calcium nicht beeinflusst[34]. Die verminderte Aufnahme von Magnesium durch Blockade des EGFR im Darm könnte zusätzlich eine Rolle für Cetuximab-induzierte Hypomagnesiämie spielen[27].

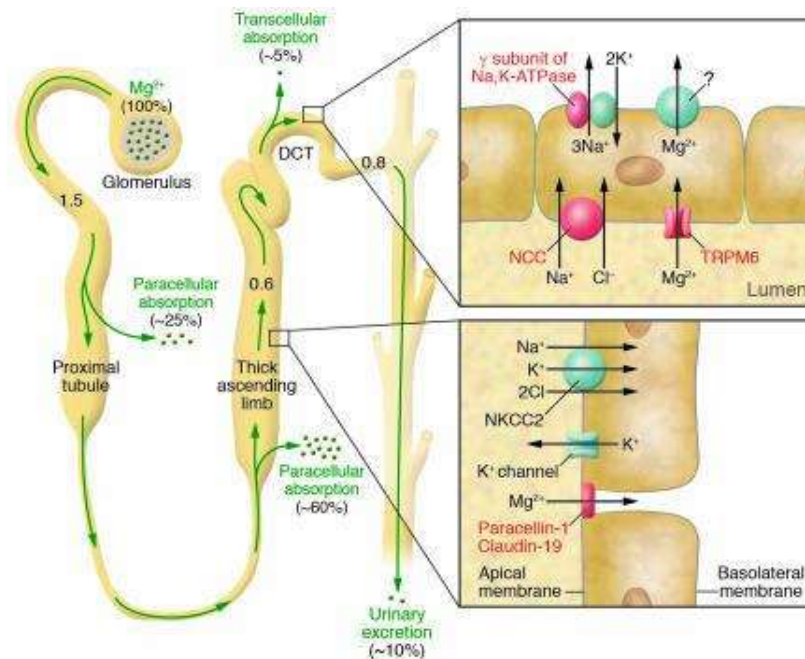


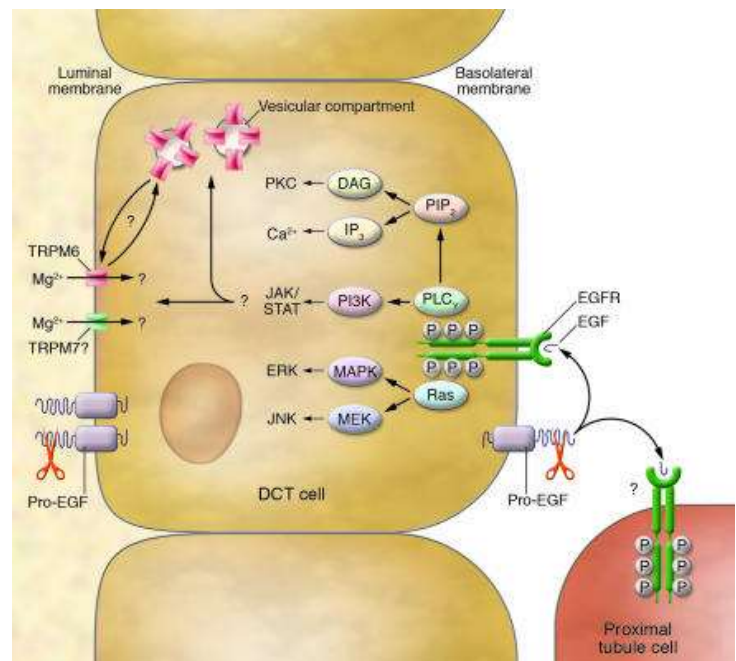
Bild 1.3
Magnesiumreabsorption in der Niere

NCC= Natrium-Chlorid-Cotransporter, NKCC2= Natrium-Kalium-2Chlorid-Cotransporter, DCT= distal convoluted tubule

Bild 1.4. EGFR-abhängige Aktivierung des TRPM6 im proximalen Tubulus

DCT= distal convoluted tubule, PIP₂= Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat, PLC_γ= Phospholipase C, Ras= rat sarcoma viral oncogene, DAG= Diacylglycerol, IP₃= Inositoltriphosphat, PI3K= Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat, MAPK= Ras-Raf-mitogen-activated protein kinase, MEK= Serin-Threonin-Kinasen MEK1 und MEK2 auch MAPK-Kinase, PKC= Proteinkinase C, JAK= Januskinase, STAT= signal transducers and activators of transcription, ERK= extracellular-signal-related kinase, JNK= c-Jun N-terminale Kinasen

Quelle (1.3, 1.4): S. Muallem und O.W. Moe; When EGFR ist offside, magnesium is wasted[35]



Bei einem großen Teil der Cetuximab-Patienten sinkt während der Therapie der Magnesiumspiegel ab, wobei ausgeprägte Hypomagnesiämie von Grad II oder höher nur eine kleine Patientengruppe betrifft[33]. Klinische Symptome wie Erschöpfung, Parästhesien, Muskelschwäche, Krämpfe, Zittern, Ataxie, Schwindel, Nystagmus, EKG-Veränderungen zum Beispiel QT-Verlängerungen und die Torsade des pointes Tachykardie oder zerebrale Krampfanfälle[2, 6, 30, 36] treten sehr selten auf[31] oder werden möglicherweise nicht als Symptom einer Hypomagnesiämie festgestellt beziehungsweise dokumentiert. Psychische Veränderungen wie Depression, Apathie, Delir oder sogar Psychosen sind weitere mögliche Symptome eines Magnesiummangels[6]. Schwere Störungen wie akute kardiale Komplikationen[9] oder epileptische Anfälle sind in Zusammenhang mit der Gabe von Cetuximab bisher nicht beschrieben worden. Die Symptome korrelieren möglicherweise nicht mit dem gemessenen Magnesiumwert[6]. Die Ausprägung der Hypomagnesiämie während der Therapie mit Cetuximab korreliert mit der Behandlungsdauer[27] [24, 29, 32] und ist nach Therapieende im Zeitraum 30 bis 90 Tagen voll reversibel[9, 27, 29, 33]. Darum ist die effektivste Möglichkeit, den renalen Magnesiumverlust zu beenden das Ende oder die Unterbrechung der Cetuximab-Therapie[33].

In klinischen Studien war ein früher Abfall des Serummagnesiumwertes unter Therapie mit Cetuximab mit höherer Ansprechrate, längeren progressionsfreien Intervall und einem verbessertem Gesamtüberleben verbunden[24, 37]. Jedoch ist die Datenlage nicht ganz eindeutig. In einer 2012 veröffentlichten Untersuchung wurde von kürzerem Überleben der Patientengruppe mit Hypomagnesiämie unter Cetuximab-Therapie berichtet[38].

Dass die Verfügbarkeit von Magnesium für die Tumorentstehung und –therapie Bedeutung haben könnte, erscheint in Anbetracht der Tatsache möglich, dass dieses Elektrolyt bei zahlreichen Vorgängen der Onkogenese und des Tumorprogress eine wichtige Rolle spielt, wie etwa die Regulation von oxidativem Stress und der Angiogenese[24].

Die Auswirkung von Hypomagnesiämie auf die Entwicklung und den Verlauf von malignen Tumorerkrankungen wurde bereits in verschiedenen Studien unabhängig von der Therapie mit EGFR-Antikörpern in Tierexperimenten und auch am Menschen untersucht. Es können Schlüsse dahingehend angestellt werden, dass ein geringes Angebot an Magnesium einen protektiven Effekt in Hinblick auf die Entwicklung und das Fortschreiten von Malignomen haben könnte. Andererseits gibt es auch Daten, die nahelegen, dass ein dauerhaft niedriger Magnesiumspiegel Tumorwachstum und insbesondere die Aussaat von Metastasen begünstigt[29, 39].

Vor diesem Hintergrund erscheint die Hypomagnesiämie als Nebenwirkung von Cetuximab besonders interessant. Auch gibt es aktuell kaum Anhaltspunkte, welche Patienten zur Cetuximab-induzierten Hypomagnesiämie neigen. Allein P. Chen und Kollegen beobachteten in einer Metaanalyse unterschiedlich hohe Inzidenz der Hypomagnesiämie dritten oder vierten Grades bei verschiedenen Tumoren[40].

In dieser Arbeit wurden daher die Auswirkungen der Cetuximab-Therapie auf den Magnesiumspiegel und mögliche Korrelationen zu Patientencharakteristika, Therapieansprechen und den Überlebenszeiten untersucht.

HYPOCALCÄMIE

Mehr als 99% des im Körper befindlichen Calciums findet sich im Knochen, wo es zur Mineralisierung der Knochenmatrix dient. Das Skelett ist daher der wichtigste Calciumspeicher. Calcium ist für die Funktion von Nerven- und Muskelzellen und für die regelhafte Funktion des Gerinnungssystems notwendig. Im Blut liegt es sowohl in ionisierter Form als auch zum größeren Teil an Plasmaproteine gebunden vor. Für die klinische Symptomatik ist ausschließlich die Menge an ionisiertem Calcium entscheidend.

Die Homöostase des Serumcalciumspiegels wird durch enterale Aufnahme, Umsatz von Knochenmatrix und renale Ausscheidung reguliert. Die Hormone Calcitonin, Calcitriol und PTH regulieren die intestinale Resorption von Calcium, seine tubuläre Reabsorption sowie die Aktivität von Osteoklasten und Osteoblasten[41].

Liegt eine symptomatische Hypocalcämie vor, beschreiben Patienten Taubheitsgefühl und Parästhesien an Händen und Füßen, es treten Muskelkrämpfe, Faszikulationen und seltener zerebrale Kramfanfälle auf.

Im Rahmen der Tumorthherapie mit Cetuximab wurde Hypocalcämie als mögliche Nebenwirkung beschrieben, jedoch in deutlich geringerem Umfang als Hypomagnesiämie[27], und in Studien meist nicht klinisch signifikant[24, 37]. Niedrige Calciumspiegel korrelierten in Studien mit niedrigen Magnesiumspiegeln[24, 31]. Der Calciumspiegel normalisierte sich bei Korrektur des Magnesiumspiegels und nach Therapieende ohne zusätzliche Maßnahmen[27, 32].

Die Hypocalcämie als seltenere Nebenwirkung steht weniger im Mittelpunkt der klinischen Studien. Symptome wurden bei ihrem Auftreten bisher in nur einem Einzelfall[42] beschrieben und ernsthafte Komplikationen wurden nicht berichtet. In einer Studie waren niedrige Calciumwerte vor Therapiebeginn mit einer schlechteren Prognose verbunden[31]. Es wurde der Verlauf der Calciumserumspiegel während der Therapie mit Cetuximab und mögliche Zusammenhänge mit Patientenmerkmalen und Therapieerfolg untersucht.

HAUTTOXIZITÄT

Die häufigste Nebenwirkung von Cetuximab ist ein kurz nach Therapiebeginn auftretendes akneiformes Exanthem. Dieses tritt in bis zu 80% der Fälle im Zeitraum von ein bis vier Wochen nach Therapiebeginn als zumindest mildes Exanthem auf[8, 21, 43]. Seine Ausprägung ist dosisabhängig[44, 45].

Das akneiforme Exanthem auch ankeiformer Rash ist ein Klasseneffekt aller EGFR-Inhibitoren und prinzipiell mit einem besseren Überleben vergesellschaftet. Es handelt sich dabei um eine meist sterile Follikulitis welche sich in Form von Makulae, Papulae oder kleinen Pustulae äußert, die im Bereich von Kopf, Dekolleté oder Rücken auftreten und mit Begleitsymptomen wie Jucken und Brennen assoziiert sein kann[43]. Daneben treten insbesondere bei längerer Therapiedauer mit Cetuximab Hauttrockenheit, Hyperpigmentierung, Fissuren, Mukositis, Paronychie, Alopezie, Hypertrichose, Trichomegalie oder Teleangiektasien auf[31]. Diese Hauttoxizitäten sind allerdings deutlich seltener als das akneiforme Exanthem und auf eine längerfristige EGFR Inhibition der Haut zurückzuführen. Bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung des akneiformen Exanthems sind männliches Geschlecht und Alter unter 70 Jahren[43, 46].

Seine Genese ist noch nicht vollständig verstanden. Die bisherigen Erkenntnisse stellen Keratinozyten, welche eine hohe EGFR Expression aufweisen in den Mittelpunkt der

Pathogenese[8]. Durch Inhibition des EGFR kommt es zu einer verminderten Regeneration der Keratinozyten[21], Dysregulation der Funktion der Talgdrüsen und des Haarwachstums in den Haarfollikeln. In den betroffenen Hautbereichen kommt es außerdem zur Infiltration des Gewebes durch neutrophile Granulozyten und mononukleäre Leukozyten[47]. Diese generell erhöhte Aktivität des angeborenen zellvermittelten Immunsystems wurde auch bei der histologischen Untersuchung von Hautproben von Patienten, die mit EGFR-Inhibitoren behandelt wurden und in Tierversuchen mit Erlotinib-behandelten Mäusen gefunden. In dieser Untersuchung wurde auch als funktioneller Effekt der EGFR-Blockade eine verringerte Barrierefunktion der Haut und eine Abschwächung ihrer unspezifischen antimikrobiellen Abwehrmechanismen beobachtet[48]. Ebenso im Mausmodell stellten F. Mascia et al. die komplexen Auswirkungen der EGFR-Inhibition in der Haut dar, denn das typische Erscheinungsbild der Haut bei fehlender EGFR-Aktivierung ließ sich nicht durch das Ausschalten einzelner an der Pathogenese beteiligten Faktoren beeinflussen[49].



Bild 1.4 akneiformes Exanthem unter Therapie mit EGFR-Antikörpern Quelle: C. Pinto; Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy[1]

Es wäre vorstellbar, dass das Ausmaß der toxischen Wirkung auf die Haut die Wirksamkeit der EGFR-Blockade im Tumorgewebe widerspiegelt. Dann wäre ein höhergradiges Exanthem ein gutes prognostisches Zeichen für den Therapieerfolg[8]. Eine andere Möglichkeit wäre, dass bestimmte genetische Faktoren die unterschiedlich starke Hautreaktion auf Cetuximab bedingen und diese genetischen Voraussetzungen eventuell Einfluss auf die Wirkung EGFR-hemmender Antikörper nehmen[50]. Denn das Auftreten des akneiformen Exanthems ist tatsächlich mit einem verbesserten Outcome assoziiert[5, 8, 17, 24, 46].

Ausgeprägte Hauttoxizität ist in Studien mit signifikant höherem Gesamtüberleben[21, 44], höherer Ansprechrate und längerer Zeit bis zum Fortschreiten der Tumorerkrankung[24, 37] verbunden. Sogar das alleinige Auftreten des Exanthems korrelierte mit höherer Überlebenswahrscheinlichkeit[3, 8] und höherer Ansprechrate[3]. Da der Zeitraum bis zum Auftreten des Exanthems relativ kurz ist, könnte es eine prädiktive Aussage zum Therapieerfolg erlauben[21, 44].

Ein höhergradiges akneiformes Exanthem kann dazu führen, dass die Cetuximabdosis vermindert oder die Gabe des Antikörpers beendet werden muss. Weil eben genau diese Nebenwirkung mit besseren Aussichten für den Therapieerfolg verbunden ist, versucht man durch spezifische Therapie des Exanthems eine Besserung der Symptome zu erreichen und so einen Abbruch der Cetuximabtherapie zu vermeiden. Dazu werden Strategien, die für die Behandlung der Akne gebräuchlich sind angewendet[43]. Nach dem Ende der Cetuximab-Gabe heilt das Exanthem innerhalb weniger Wochen ab[25].

3. ZIELSETZUNG

In dieser Arbeit sollen folgende Fragestellungen behandelt werden:

Welchen Einfluss hat Cetuximab auf den Magnesium- und Calciumspiegel?

Wie ist der zeitliche Verlauf der Magnesium- beziehungsweise Calciumspiegel unter einer Cetuximab-Therapie?

Welche der Patientencharakteristika haben einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Hypomagnesiämie oder Hypocalcämie?

Gibt es einen Zusammenhang zwischen der angewandten Therapiekombination und dem Auftreten der Hypomagnesiämie beziehungsweise Hypocalcämie?

Haben das Eintreten und das Ausmaß einer Hypomagnesiämie oder Hypocalcämie einen prädiktiven Wert bezüglich des Therapieerfolgs von Cetuximab?

Gibt es Unterschiede zwischen Calcium- und Magnesiumdynamik unter Therapie mit Cetuximab?

Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Hypomagnesiämie oder Hypocalcämie und dem Auftreten des akneiformen Exanthems?

MATERIAL UND METHODEN

1. PATIENTEN

In der Tagesklinik des Comprehensive Cancer Center^{LMU} im Klinikum der Universität München erhalten Patienten im Rahmen der Krebsbehandlung ambulante Chemotherapie. Es wurden Daten von Patienten, die dort von 01.01.2008 bis 30.06.2010 mit Cetuximab in palliativer Intention behandelt wurden, retrospektiv ausgewertet.

Cetuximab wurde nach den Anwendungsanweisungen des Herstellers verabreicht. Nach einer Initialdosis von 400mg/m², die intravenös innerhalb von 90-30 Minuten infundiert wurde, wurden 250mg/m² Cetuximab (in 90-30 Minuten) wöchentlich gegeben. In allen Behandlungszyklen wurde zusätzlich als Begleitmedikation Dimetinden (4,0 mg i.v.) und Dexamethason (4,0 mg i.v.) verabreicht. Außerdem erhielten alle Patienten, bei denen Oxaliplatin Bestandteil der Therapie war zur Prophylaxe einer peripheren Neuropathie als Prämedikation 1,0 g Calciumgluconat i.v. und 1,0 g Magnesiumsulfat i.v.

Staginguntersuchungen im Sinne einer Magnetresonanztomographie oder Computertomographie des Tumors und/oder seiner Metastasen fanden im Abstand von acht bis zehn Wochen statt. Bei Verdacht auf fortschreitendes Tumorwachstum erfolgte außerplanmäßig bildgebende Diagnostik.

Ausgewertet wurden die Akten von Patienten mit einer Behandlungsdauer von mindestens sechs Wochen und mindestens zwei Messpunkten für den Magnesiumspiegel. Dabei wurde das Alter bei Therapiebeginn, das Geschlecht, die Tumorphistologie, der KRAS-Mutations-Status, das Chemotherapie-Regime sowie die Therapielinie erfasst. Der Therapieerfolg wurde als bestes Ansprechen dokumentiert, das nach den RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) 1.0 Kriterien bewertet wurde.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilian-Universität München als unbedenklich eingestuft und genehmigt (#081-13).

2. KLINISCHE PARAMETER:

Vor jeder Behandlung wurden laborchemisch folgende Parameter bestimmt:

LDH (Lactatdehydrogenase), CRP (C-reaktives Protein), Gamma-GT (Gamma-Glutamyl-Transferase), Alkalische Phosphatase, Kreatinin, die GFR (glomeruläre Filtrationsrate) berechnet nach der Cockcroft-Gault-Formel, hämatologische Parameter wie Leukozytenzahl und Hämoglobin sowie die Magnesium- und Calciumspiegel. Die Bestimmung der Tumormarker wie zum Beispiel CEA (Carzinoembryonales Antigen) und CA 19-9 (CA für Carbohydrat-Antigen oder Cancer-Antigen) beim mKRK erfolgte zum Zeitpunkt der radiologischen Tumorevaluation.

Zur Bewertung der toxischen Nebenwirkungen, insbesondere Haut- und Nagelveränderungen im Sinne eines akneiformen Exanthems wurden die NCI CTCAE (National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events) 3.0-Kriterien des National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA herangezogen und in einem Bogen zur Toxizitätsdokumentation (siehe auszugsweise Tabelle 2.1. und Anhang) zusammengefasst. Es ergibt sich hieraus die Einteilung der Hauttoxizität in Grad 0 bis IV nach NCI CTCAE 3.0 (siehe Tabelle 2.1).

Hypomagnesiämie und Hypocalcämie wurden ebenso nach den NCI CTCAE 3.0 Kriterien in Grad 0 bis IV eingeteilt. Die Normwerte für Calcium und Magnesium wurden aus dem Institut für Laboratoriumsmedizin des Klinikums der Universität München übernommen. Diese waren für Magnesium 0,65-1,2 mmol/l und Calcium 2,05-2,65 mmol/l.

	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Grad V
Akneiformes Exanthem	Nein	Vereinzelte /asymptomatisch	< 50% KOF mit Pruritus	> 50% KOF mit Pruritus	Ulcer, Blasen Lebensbedrohlich	Tod
Hypomagnesiämie	Mg > 0,65 mmol/l	0,65-0,5 mmol/l	<0,5-0,4 mmol/l	<0,4-0,3 mmol/l	<0,3 mmol/l Lebensbedrohlich	Tod
Hypocalcämie	Ca > 2,05 mmol/l	2,05-2,0 mmol/l	<2,0-1,75 mmol/l	<1,75- 1,5 mmol/l	<1,5 mmol/l Lebensbedrohlich	Tod

Tabelle 2.1. Graduierung NCI – CTC Version 3.0; KOF=Körperoberfläche

Zur Bewertung des Behandlungserfolges wurde das beste Ansprechen nach RECIST 1.0, die progressionsfreie Überlebenszeit und das Gesamtüberleben herangezogen.

BEHANDLUNG DES AKNEIFORMEN EXANTHEMS

Beim Auftreten eines akneiformen Exanthems Grad I oder Grad II wurde der Befund bis auf weiteres ohne spezifische Therapie dokumentiert und beobachtet.

Patienten erhielten beim Auftreten von Hauttoxizität Grad III Nadixa® (Nadifloxacin Creme 1%) und Dermatop® (Prednicarbat Creme 0,25%) zur topischen Therapie und ab Grad IV zusätzlich Minocyclin (50mg zweimal täglich) oral.

Diese Behandlung wurde nach Verbesserung der Beschwerden wieder beendet. In einigen Fällen musste sie jedoch zur Kontrolle des Exanthems fortgesetzt werden. Bei keinem der Patienten musste die Cetuximab-Therapie wegen der Hauttoxizität des Medikaments abgebrochen werden.

3. STATISTISCHE ANALYSE:

Der ANOVA (analysis of variance) Test für wiederholte Messungen fand zur Untersuchung des zeitabhängigen Abfalls von Calcium und Magnesium Anwendung. Dabei wurde die Signifikanz der Abweichungen mit der Wahrscheinlichkeit nach Greenhouse-Geisser errechnet.

Zur Untersuchung des Einflusses der Patientenmerkmale Alter, Geschlecht, KRAS-Status, Serumkreatinin, GFR, Tumorart und Chemotherapiepartner auf die Veränderungen des Magnesium- und Calciumspiegels wurden uni- und multivariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt.

Der Cut-Off für den Magnesium- und Calciumabfall wurde mit Hilfe einer ROC-Kurve (receiver operating characteristic) definiert. Dabei wurde der Cut-Off so gewählt, dass die Summe aus Sensitivität und Spezifität ihr Maximum erreicht.

Unterschiede im Therapieansprechen wurde mittels Fisher's exact test errechnet. Die medianen Überlebenszeiten (overall survival (OS), progression free survival (PFS)) wurden mittels Kaplan-Meier-Analyse geschätzt und die Unterschiede mit Hilfe des logrank Tests auf statistische Signifikanz getestet. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde für statistisch signifikant erachtet. Für alle statistischen Analysen wurden R (Version 2.11.1, R Foundation, Wien, Österreich) und SPSS PASW 18.0 (SPSS, Chicago, IL) als Software benutzt.

ERGEBNISSE

Diese Ergebnisse wurden bereits teilweise auf dem 14. Internationalen Treffen in Herrsching 2012 und dem 10. ASCO Gastrointestinal Meeting 2013 in San Francisco vorgestellt und in Anticancer Drugs Vol. 24 veröffentlicht (Poster und Artikel im Anhang).

Im Zeitraum von 2008 bis Juni 2010 wurden 97 Patienten mit Cetuximab behandelt.

79 von ihnen erhielten Cetuximab für mindestens sechs Wochen und wurden daher in der Auswertung berücksichtigt. Insgesamt lagen je 1359 Messwerte für Magnesium und Calcium vor.

TUMORENTITÄTEN UND THERAPIE

Aus der Gesamtheit der Patienten wurden nach Tumorerkrankung drei Gruppen gebildet.

KOLOREKTALES KARZINOM

38 Patienten waren an metastasiertem kolorektalen Karzinom erkrankt und erhielten Cetuximab wie zugelassen in Kombination mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-basierter Chemotherapie (FOLFIRI analog der CRYSTAL (Cetuximab combined with Irinotecan in first-line therapy for metastatic colorectal cancer) -Studie (zwölf Patienten), Irinotecan (19 Patienten), XELIRI (XELoda® (Capecitabin) und IRinotecan; zwei Patienten), XELOX (XELoda® (Capecitabin) und OXaliplatin), FOLFOX4 analog der OPUS (Oxaliplatin and Cetuximab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer) -Studie, FOLFOX6 (je ein Patient)) oder als Monotherapie (zwei Patienten) im Fall von Therapieversagen bei Irinotecan- und Oxaliplatin oder Irinotecan-Unverträglichkeit.

PLATTENEPITHELKARZINOME VON KOPF UND HALS (SCCHN)

27 Patienten litten an einem SCCHN, welches mit Cetuximab allein (neun Patienten) oder in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurde. Zehn Patienten erhielten Cisplatin, drei davon zusätzlich 5-FU (5-Fluorouracil), zwei Patienten Carboplatin/5FU, zwei FOLFIRI, zwei weitere Paclitaxel und je ein Patient Docetaxel/5FU/Cisplatin (analog der DeLOS II Studie, DeLOS für Deutsche Larynx-Organerhalt Studiengruppe) und 5-FU in Kombination mit Cetuximab. Ein Teil der Patienten erhielt begleitend eine Bestrahlung des Tumors. Diese Behandlung ging nicht in die Auswertung mit ein.

ANDERE TUMOREN

14 Patienten waren an Malignomen erkrankt, die sich nicht in die beiden genannten Gruppen einordnen lassen. Diese unter „Andere“ zusammengefasste Gruppe setzt sich aus vier Patienten mit Tumoren im Bereich des Kopfes, deren histologische Einordnung vom klassischen Plattenepithelkarzinom abwich, drei Patienten mit CUP-Syndrom (cancer of unknown primary), zwei Patienten mit Adenokarzinom des Magens und je einem Patienten mit NSCLC, Prostatakarzinom, invasiv-duktalem Mammakarzinom, Porokarzinom (apokrines Schweißdrüsenkarzinom) und Talgdrüsenkarzinom zusammen. Für diese Patienten wurde die Indikation zur Therapie mit Cetuximab individuell gestellt, deshalb werden die einzelnen Fälle kurz erläutert.

Die vier Patienten mit nicht-Plattenepithelkarzinomen im Kopfbereich wurden analog der SCCHN-Gruppe behandelt. Ein Patient mit undifferenziertem Karzinom des Sinus nasalis bei Rezidiv nach primärer Resektion und Bestrahlung und ein Patient mit EBV (Ebstein-Barr-Virus)-assoziiertem lymphoepithelialen Karzinom des Nasopharynx, bei dem die Radiochemotherapie mit Carboplatin erfolglos blieb, erhielten eine Kombination aus Cetuximab und Cisplatin.

Bei einem Patienten mit adenoidzystischem Karzinom der Glandula submandibularis nach primär operativer Therapie in Kombination mit Radiatio wurde eine Cetuximab Monotherapie durchgeführt und ein Patient mit primär metastasiertem epitheloiden Hämangioendotheliom im Bereich der Tonsillen bekam Cetuximab mit Cisplatin und 5-Fluorouracil im Rahmen eines individuellen Heilversuchs als Erstlinientherapie.

Die drei Patienten mit CUP-Syndrom, deren Tumoren in der Histologie als Adenokarzinome klassifiziert wurden, erhielten Cetuximab analog der mKRK-Gruppe in Kombination mit Irinotecan (zwei Patienten) und FOLFIRI (ein Patient).

Bei den Patienten mit Adenokarzinomen des Magens erhielt einer Cetuximab in Kombination mit Capecitabin und Cisplatin im Rahmen der EXPAND-Studie (EXPAND für Erbitux in combination with Xeloda and Cisplatin in advanced esophago-gastric cancer) als primäre Therapie und der andere Cetuximab mit Cisplatin und 5-Fluorouracil nach multiplen Therapieregimes außerhalb des Hauses (Cisplatin/Capecitabin, Taxotere/PLF (PLF=Cisplatin, Folinsäure, 5-FU), FOLFIRI, Bevacizumab/FOLFOX, Mitomycin C/Capecitabin/Bevacizumab). Im Fall des NSCLC, bei dem es sich ebenfalls um ein Adenokarzinom handelte, konnte man keine Mutation des KRAS- und des EGFR-Gens finden, so dass der Tumor nach erfolgloser Therapie mit Paclitaxel/Carboplatin und Paclitaxel/Bevacizumab mit einer Kombination aus Cetuximab, Gemcitabine und Cisplatin behandelt wurde.

Im Tumorgewebe des Prostatakarzinoms war eine Expression des EGFR sowie KRAS-Wildtyp nachweisbar, weshalb nach der Therapie mit Gemcitabine/Cisplatin und Gemcitabine Monotherapie ein Versuch mit Cetuximab in Kombination mit Bestrahlung unternommen wurde.

Die Patientin mit metastasiertem invasiv-duktalem Mammakarzinom erhielt Cetuximab und FOLFOX6 bei Nachweis einer 70%igen Expressionsrate des EGFR nach erfolglosen Therapieversuchen mit Bevacizumab/Paclitaxel, Adriamycin/Cyclophosphamid und Gemcitabine/Cisplatin.

Für die seltenen Tumorerkrankungen der Hautdrüsen stellte man die Überlegung an, dass in diesen Tumoren eine hohe Expressionsrate des EGFR wahrscheinlich sei. Das Porokarzinom wurde darum nach Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie mit Docetaxel mit Cetuximab behandelt. Es ließ sich immunhistochemisch eine Expression des EGFR von mehr als 50% nachweisen.

Der Patient mit Talgdrüsenkarzinom erhielt Cetuximab Monotherapie nachdem die Gabe von Paclitaxel/Carboplatin erfolglos blieb. Im Tumorgewebe fand man eine EGFR-Expressionsrate von 80% sowie keine Mutationen im EGFR- und KRAS-Gen.

CHEMOTHERAPIEREGIME

Es wurde weiterhin ausgewertet, ob Cetuximab zusammen mit einem Chemotherapeutikum aus der Platingruppe (Cis-, Carbo- oder Oxaliplatin) verabreicht wurde. Insgesamt erhielten 23 der 79 Patienten Cetuximab mit einer Chemotherapie basierend auf Oxaliplatin (FOLFOX, XELOX), Cisplatin oder Carboplatin, die teilweise mit einer Strahlentherapie ergänzt wurde.

Die übrigen 56 Patienten bekamen Cetuximab als Monotherapie, mit Bestrahlung und/oder in Kombination mit FOLFIRI, XELIRI, Irinotecan, 5-FU, Paclitaxel oder Docetaxel . In der Gruppe mit mKRK wurde eine Kombinationstherapie mit Platinkomponente in drei Fällen durchgeführt. 35 Patienten erhielten Cetuximab in einer anderen Kombination. Bei den Patienten mit SCCHN erhielten 13 eine Platinkombination, 14 Cetuximab in einem anderen Schema. In der dritten Gruppe erhielten jeweils sieben Patienten Cetuximab mit und ohne Platinkombination.

THERAPIELINIE

Bei 34 Patienten wurde Cetuximab im Rahmen der Erstlinientherapie verabreicht. 45 Patienten der untersuchten Gruppe erhielten Cetuximab im Rahmen der zweiten oder einer späteren Therapiestrategie. In der mKRK-Gruppe gab es 14 Patienten mit Cetuximab als Erstlinientherapie (höhere Therapielinie bei 24 Patienten), 15 waren es in der Gruppe mit SCCHN (höhere Therapielinie bei zwölf Patienten) und fünf bei den anderen Tumoren (höhere bei neun Patienten).

mKRK (n=38)			SCCHM (n=27)		Andere (n=14)		Gesamt (n=79)
Kombination							
Platin	3 (7,9%)		13 (48,1%)		7 (50,0%)		23 (29,1%)
	FOLFOX	n= 2	Cisplatin	n= 7	Cisplatin	n= 2	
	XELOX	n= 1	Cisplatin/5FU	n= 3	Cisplatin/5-FU	n= 2	
			Carboplatin/ 5FU	n= 2	Cisplatin/ Gemcitabine	n= 1	
			Docetaxel/5FU/ Cisplatin	n= 1	Cisplatin/ Capecitabin	n= 1	
					FOLFOX	n= 1	
Andere/keine	35 (92,1%)		14 (51,9%)		7 (50,0%)		56 (70,9%)
	Cetuximab	n= 2	Cetuximab	n= 9	Cetuximab	n= 4	
	FOLFIRI	n= 12	FOLFIRI	n= 2	Irinotecan	n= 2	
	Irinotecan	n= 19	Paclitaxel	n= 2	FOLFIRI	n= 1	
	XELIRI	n= 2	5-FU	n= 1			
Therapielinie							
Erstlinie	14 (36,8%)		15 (55,6%)		5 (35,7%)		34 (43,1%)
Höhere Linie	24 (63,2%)		12 (44,4%)		9 (64,3%)		45 (56,9%)
KRAS-Status							
Mutiert	7 (18,4%)		0		1 (7,1%)		8 (10,1%)
Wildtyp	27 (71,1%)		3 (11,1%)		7 (50,0%)		37 (46,8%)
Unbekannt	4 (10,5%)		24 (88,9%)		6 (42,9%)		34 (43,1%)

Tabelle 3.0.1 Tumor/Chemotherapie; mKRK= metastasiertes kolorektales Karzinom, SCCHN= squamous cell cancer of head and neck, FOLFOX= Folinsäure+5-Fluorouracil+Oxaliplatin, XELOX= Capecitabin+Oxaliplatin, 5-FU= 5-Fluorouracil, FOLFIRI= Folinsäure+5-Fluorouracil+ Irinotecan, XELIRI= Capecitabin + Irinotecan, KRAS= Kirsten rat sarcoma viral oncogene, absolute Anzahl der Patienten angegeben als n=...

KRAS-STATUS

Mutationen im Codon 12 und 13 des Exon 2 des KRAS Gens wurden im Jahre 2008 als negativer prädiktiver Marker in der Behandlung mit Cetuximab im mKRK identifiziert. Da bisher kein prädiktiver Wert dieser Mutationen in anderen Tumorentitäten beschrieben wurde lag der KRAS Mutationsstatus nur bei einem Teil der Patienten vor.

Der KRAS Status wurde insgesamt bei 45 Patienten bestimmt, hierunter wurden acht KRAS-Mutationen nachgewiesen und 37 mal KRAS Wildtyp festgestellt, bei 34 Patienten ist der KRAS-Status unbekannt. In der mKRK Gruppe traten sieben der Mutationen auf, die Tumore von 27 Patienten wiesen KRAS Wildtyp auf, in drei weiteren Fällen, welche vor der Zulassungsänderung von Cetuximab behandelt wurden, ist der Status unbekannt. In der Gruppe mit SCCHN wurde bei drei Patienten KRAS Wildtyp festgestellt. Für die restlichen 24 Patienten in dieser Gruppe ist der KRAS-Status nicht bekannt. In der gemischten Gruppe der anderen Tumoren findet sich ein Mutationsnachweis, sowie siebenmal KRAS Wildtyp. Für sechs Patienten dieser Gruppe gibt es keinen Status.

PATIENTENMERKMALE

Der Median des Alters bei Therapiebeginn der gesamten Patienten betrug 62,2 Jahre (Range 27,9-86,2), in der mKRK-Gruppe 63,3 Jahre (Range 35,3-84,2), beim SCCHN 62,4 Jahre (Range 46,2-86,2) und in der Gruppe der übrigen Tumoren 68,7 Jahre (Range 27,9-84). Insgesamt nahmen 60 Männer und 19 Frauen an der Auswertung teil, in der Gruppe mit mKRK 30 Männer und acht Frauen, 21 Männer und sechs Frauen mit SCCHN und neun Männer und fünf Frauen mit anderen Tumorentitäten.

Die Nierenfunktion der Patienten wurde anhand der vor Therapiebeginn gemessenen Kreatininwerte im Serum und der mit Hilfe der Cockcroft-Gault-Formel errechneten GFR abgeschätzt. Insgesamt wurden so neun Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erfasst. Fünf davon fanden sich in der mKRK-Gruppe und vier waren an SCCHN erkrankt. Diese Merkmale sind in Tabelle 3.0.2. zusammengefasst.

	mKRK (n=38)	SCCHN (n=27)	Andere (n=14)	Gesamt (n=79)
Alter				
Median	63,3	62,4	68,7	62,2
Bereich	35,3 – 84,2	46,2 – 86,2	27,9 – 84	27,9 – 86,2
Geschlecht				
Männlich	30 (78,9%)	21 (77,8%)	9 (64,3%)	60 (75,9%)
Weiblich	8 (21,1%)	6 (22,2%)	5 (35,7%)	19 (24,1%)
Nierenfunktion				
Eingeschränkt (GFR≤60 oder Kreatinin ≥1,3 mg/dl)	5 (13,2%)	4 (14,8%)	0	9 (11,4%)
Normal	33 (86,8%)	23 (85,2%)	14 (100%)	70 (88,6%)

Tabelle 3.0.2. Patientenmerkmale mKRK= metastasiertes kolorektales Karzinom, SCCHN= squamous cell cancer of head and neck, GFR= glomeruläre Filtrationsrate

Die untersuchten toxischen Nebenwirkungen des Medikaments, nämlich Hypomagnesiämie, Hypocalcämie und akneiformes Exanthem werden in Tabelle 3.0.3. aufgeführt.

	mKRRK (n= 38)	SCCHN (n= 27)	Andere (n= 14)	Gesamt (n= 79)
Hypomagnesiämie				
Grad 0	21 (55,3%)	13 (48,1%)	6 (42,9%)	39 (50,6%)
Grad I	11 (28,9%)	6 (22,2%)	3 (21,4%)	20 (25,3%)
Grad II	2 (5,3%)	6 (22,2%)	2 (14,3%)	10 (12,7%)
Grad III	2 (5,3%)	0	1 (7,1%)	3 (3,8%)
Grad IV	2 (5,3%)	2 (7,4%)	2 (14,3%)	6 (7,6%)
Hypocalcämie				
Grad 0	27 (71,1%)	22 (81,5%)	7 (50,0%)	55 (69,6%)
Grad I	8 (21,1%)	2 (7,4%)	1 (7,1%)	11 (13,9%)
Grad II	2 (5,3%)	1 (3,7%)	3 (21,4%)	6 (7,6%)
Grad III	1 (2,6%)	2 (7,4%)	2 (14,3%)	5 (6,3%)
Grad IV	0	0	1 (7,1%)	1 (1,3%)
Hauttoxizität				
Grad 0	5 (13,2%)	5 (18,5%)	5 (35,7%)	15 (19,0%)
Grad I	2 (5,3%)	3 (11,1%)	1 (7,1%)	6 (7,6%)
Grad II	16 (42,1%)	14 (51,9%)	0	30 (38,0%)
Grad III	13 (34,2%)	3 (11,1%)	8 (57,1%)	24 (30,4%)
Grad IV	0	0	0	0
Unbekannt	2 (5,3%)	2 (7,4%)	0	4 (5,1%)

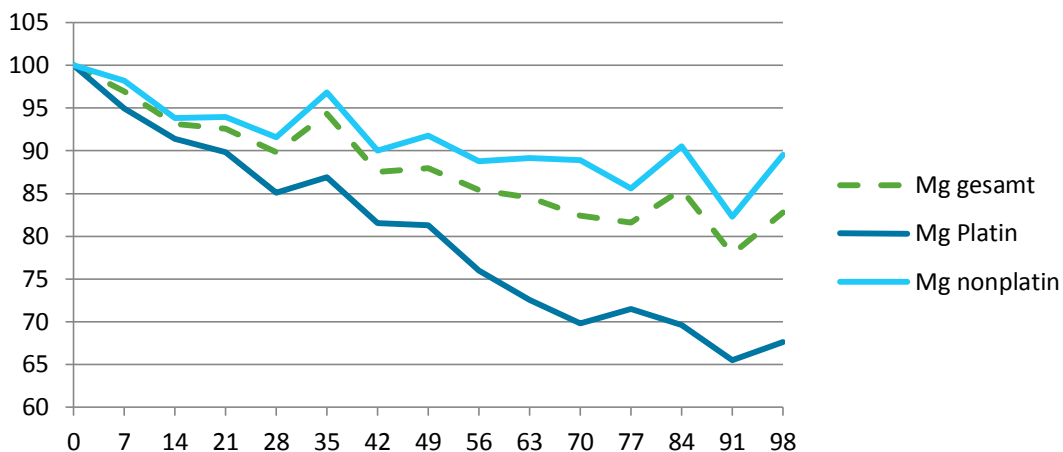
Tabelle 3.0.3. Übersicht Toxizität mKRRK= metastasieres kolorektales Karzinom, SCCHN= squamous cell cancer of head and neck

1. HYPOMAGNESIÄMIE

39 Patienten (50,6%) hatten zur jeder Zeit einen normwertigen Magnesiumspiegel, 20 (25,3%) Patienten litten mindestens bei einer Messung unter Hypomagnesiämie ersten Grades, zehn (12,7%) Patienten unter Grad II, drei (3,8%) der Patienten entwickelten eine Hypomagnesiämie Grad III und sechs (7,6%) weitere Grad IV. Dabei wurden keine klinischen Symptome wie Müdigkeit, Muskelkrämpfe, Herzrhythmusstörungen oder zerebrale Krampfanfälle festgestellt.

Zur besseren Beurteilung des Verlaufs der Magnesiumwerte wurden diese in Relation zum jeweiligen Ausgangswert vor Therapiebeginn gesetzt und ein Mittelwert aus allen Messungen gegen die Therapiedauer aufgetragen (Grafik 3.1.). Es zeigt sich dabei ein signifikanter ($p=0,03$) Abfall des durchschnittlichen Magnesiumspiegels, der mit der Dauer der Gabe von Cetuximab zunimmt, ohne ein Minimum zu erreichen.

Trägt man die so gebildeten Mittelwerte für die Gruppe der Patienten mit platinbasierter Chemotherapie getrennt von den Mittelwerten der übrigen Patienten mit nicht-Platinbasierter Chemotherapie oder Cetuximab-Monotherapie auf, zeigt sich eine Tendenz zu niedrigeren Magnesiumwerten und einem schnelleren Abfall derselben in der Gruppe mit Platin-Kombination. In dieser Gruppe fällt der Magnesiumwert in zwölf Wochen etwa auf 70% des Ausgangswertes, dagegen fällt er in der Gruppe ohne Platin nur auf 85-90%. Mit dem ANOVA-Test für wiederholte Messungen war diese Abweichung jedoch mit einer Wahrscheinlichkeit nach Greenhouse-Geisser von $p=0,24$ nicht signifikant. Ein Trend zur stärkeren Ausprägung einer Hypomagnesiämie bei der Kombination von Cetuximab mit einem Platinpräparat bleibt zu bemerken.



Grafik 3.1.1. Verlauf des durchschnittlichen Magnesiumwertes anteilig (%) am Ausgangswert angegeben für die Gesamtpopulation sowie für Patienten mit oder ohne Platinkombination separat, Zeitangabe in Tagen

In der uni- und multivariaten Analyse war kein Einfluss der Patientenmerkmale Alter, Geschlecht, Tumorart, KRAS-Status, Chemotherapiekombination oder -linie, Kreatinin und GFR auf den frühen Abfall des Magnesiumwertes an Tag 14 der Cetuximab-Therapie festzustellen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.1.1. zusammengestellt.

Mittels logistischer Regressionsanalyse ließen sich keine Zusammenhänge zwischen Abfall des Magnesiumspiegels und Ansprechraten (DCR = disease control rate, ORR = overall response rate) oder Überlebenszeiten (PFS und OS) aufzeigen.

	OR (univariat) (95% KI)	P	OR (multivariat) (95% KI)	P
Alter (kontinuierlich)	1,01 (0,99 – 1,02)	0,30	1,00 (0,99 – 1,02)	0,68
Geschlecht (weiblich)	1,18 (0,86 – 1,62)	0,17	1,29 (0,82 – 2,02)	0,27
SCCHN (mKRK als Standard)	1,22 (0,93 – 1,60)	0,17	1,12 (0,76 – 1,65)	0,56
Andere Tumoren (mKRK als Standard)	0,85 (0,58 – 1,25)	0,41	0,89 (0,57 – 1,41)	0,63
Platin	0,93 (0,70 – 1,23)	0,60	0,85 (0,58 – 1,25)	0,42
Kreatinin (log; konstant)	1,09 (0,68 – 1,75)	0,72	0,60 (0,27 – 1,31)	0,20
GFR (log; konstant)	0,44 (0,13 – 1,47)	0,19	0,31 (0,06 – 1,64)	0,17
KRAS Mutation	1,07 (0,94 – 1,22)	0,34	1,05 (0,87 – 1,27)	0,63

Tabelle 3.1.1 Ergebnisse der uni- und multivariaten logistischen Regressionsanalyse für Magnesium;
OR= Odds Ratio, KI= Konfidenzintervall, P= logistische Regressionsanalyse p, SCCHN= squamous cell cancer of head and neck, mKRK= metastasiertes kolorektales Karzinom, GFR= glomeruläre Filtrationsrate, log= logarithmierter Wert, KRAS= Kirsten rat sarcoma viral oncogene

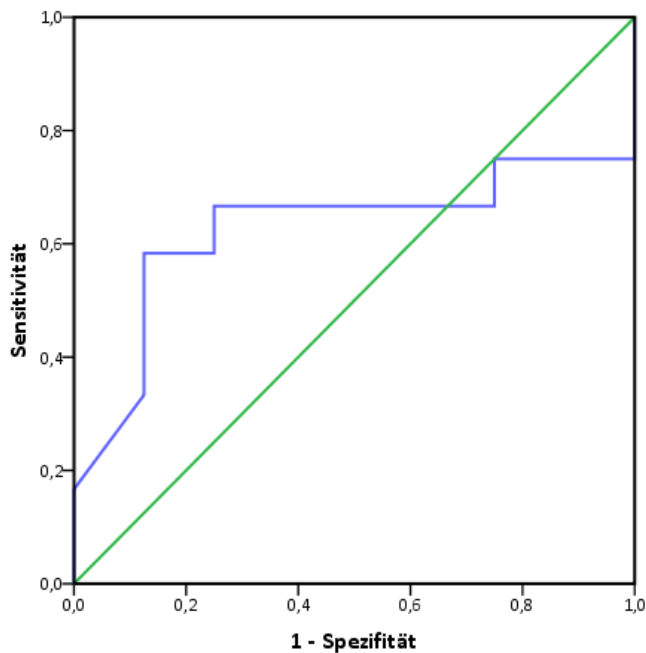
PROGNOSTISCHER WERT VON MG14 FÜR DIE MKRK-GRUPPE

Für die größte Untergruppe, die Patienten mit metastasiertem kolorektales Karzinom war nach der logistischen Regressionsanalyse der Abfall des Magnesiumwertes an Tag 14 mit einem höheren Therapieansprechen (ORR) verbunden (OR(Odds Ratio)=1,52; p=0,03). Eine ähnliche Tendenz war für die Kontrollrate (DCR) zu beobachten, erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau (OR=1,34; p=0,08).

	mKRK (n= 38) OR (95% KI)	p	Gesamt (n= 79) OR (95% KI)	P
ORR	1,52	0,03	1,15	0,30
Magnesium Tag 14	(1,07 – 2,15)		(0,89 – 1,50)	
DCR	1,34	0,08	0,94	0,64
Magnesium Tag 14	(0,98 – 1,84)		(0,74 – 1,20)	

Tabelle 3.2.1. Therapieerfolg bei Magnesiumabfall auf weniger als 95% des Ausgangswertes an Tag 14
mKRK= metastasiertes kolorektales Karzinom, OR= Odds Ratio, KI= Konfidenzintervall, p=Signifikanzniveau, ORR=overall response Rate (stable disease, partial und complete remission nach RECIST 1.0), DCR=disease control rate (partial und complete remission nach RECIST 1.0)

Bei der Berechnung der ROC für das Therapieansprechen beim metastasierten kolorektales Karzinom erreicht die AUC (area under the curve) ihr Maximum mit 0,625 in der zweiten Therapiewoche und die Summe aus Spezifität und Sensitivität ihr Maximum bei einem Abfall des Magnesiumwertes an Tag 14 der Behandlung auf höchstens 95% des Ausgangswertes (s. Grafik 3.1.2. und Tabelle 3.1.2.).

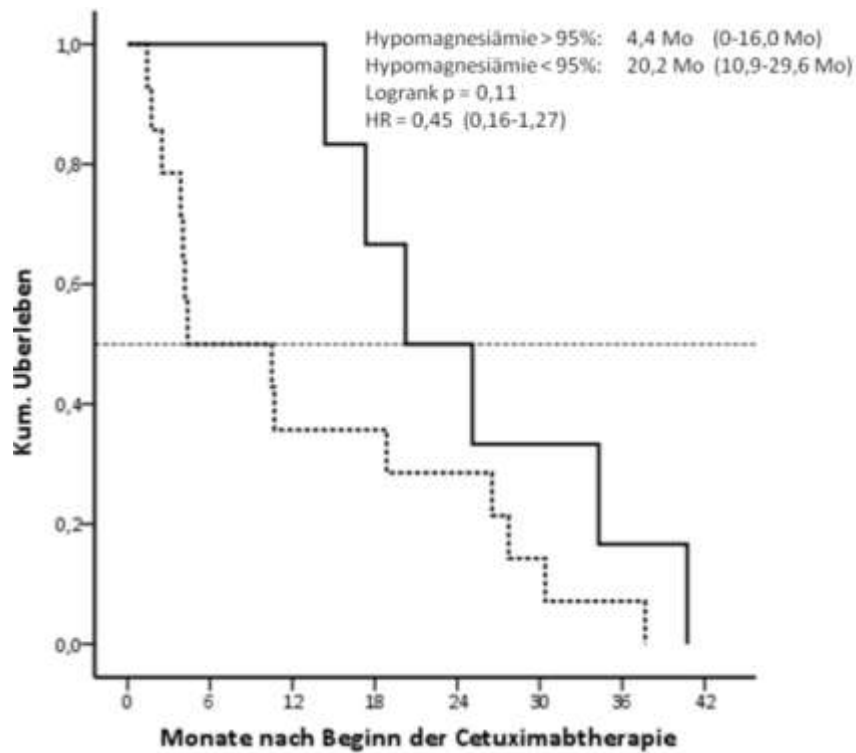


Grafik 3.1.2. ROC-Kurve für die ORR in der mKRK-Gruppe geteilt nach dem Magnesiumwert an Tag 14, AUC 0,625

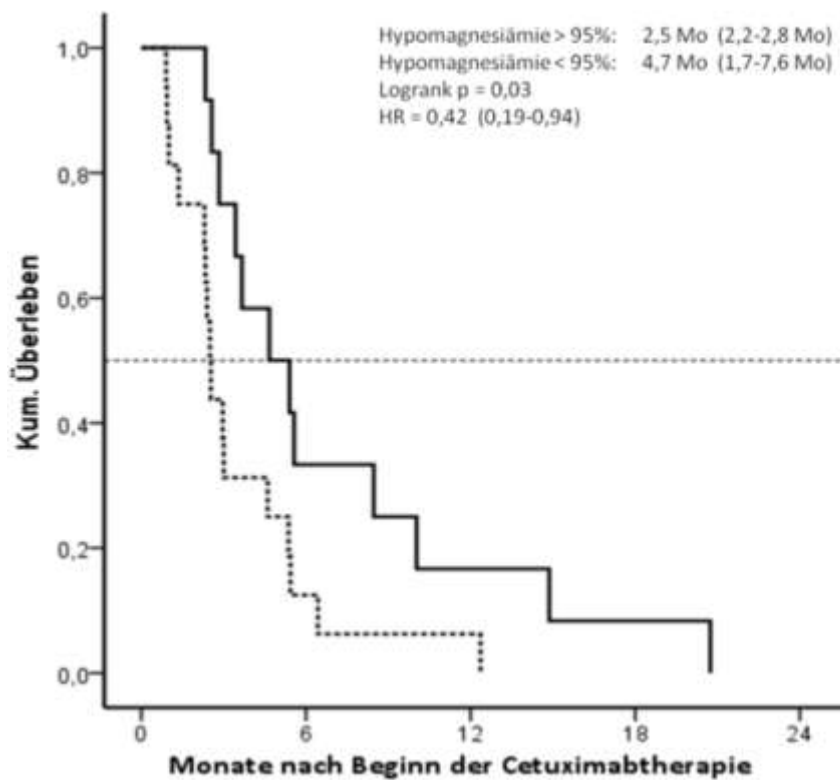
Magnesium	Wert AUC
Woche 1	0,413
Woche 2	0,625
Woche 3	0,540
Woche 4	0,588
Woche 5	0,509
Woche 6	0,622
Woche 7	0,542
Woche 8	0,535

Tabelle 3.1.2. AUC-Werte der ROC-Kurven für die untersuchten Wochen

In den so unterschiedenen Patientengruppen erreichte diese mit geringerem Magnesiumspiegel ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (4,6 Monate gegen 2,5 Monate; logrank $p = 0,03$; HR (Hazard Ratio) = 0,42) und ein tendenziell längeres Gesamtüberleben (20,0 Monate gegen 4,4 Monate, logrank $p = 0,12$; HR = 0,45). Die ORR war für die Gruppe mit niedrigen Magnesiumwerten doppelt so hoch (33,3% gegen 66,7%) jedoch nicht signifikant (Fisher's exact $p = 0,053$). Die DCR betrug in der Gruppe mit niedrigem Magnesiumspiegel 91,7% und für die andere Gruppe 62,5%.



Grafik 3.1.3. Gesamtüberleben der mKRK-Patienten nach Mg-Wert an Tag 14 >95% (gestrichelt)/< 95% (schwarz) mit Angabe des medianen OS und 95% Konfidenzintervall

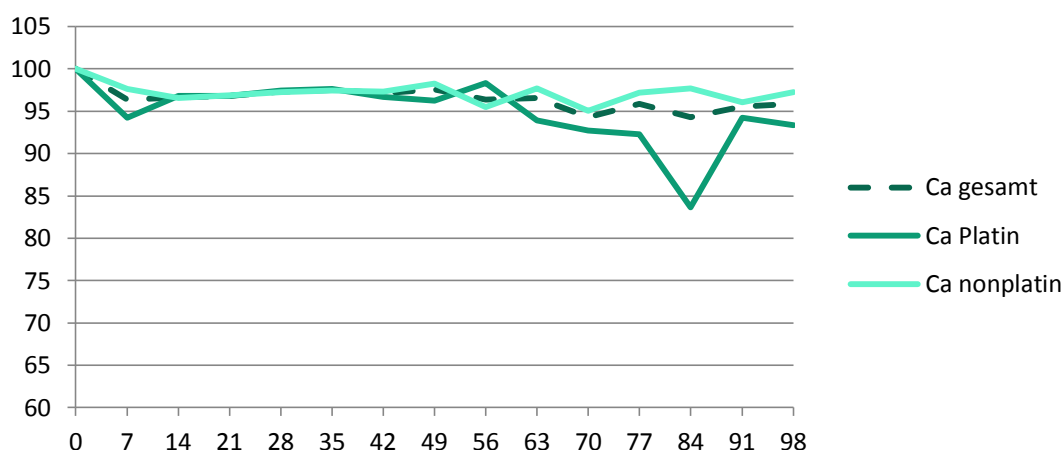


Grafik 3.1.4. Progressionsfreies Überleben der mKRK-Patienten nach Mg-Wert an Tag 14 >95% (gestrichelt)/< 95% (schwarz) mit Angabe des medianen PFS und des 95% Konfidenzintervall

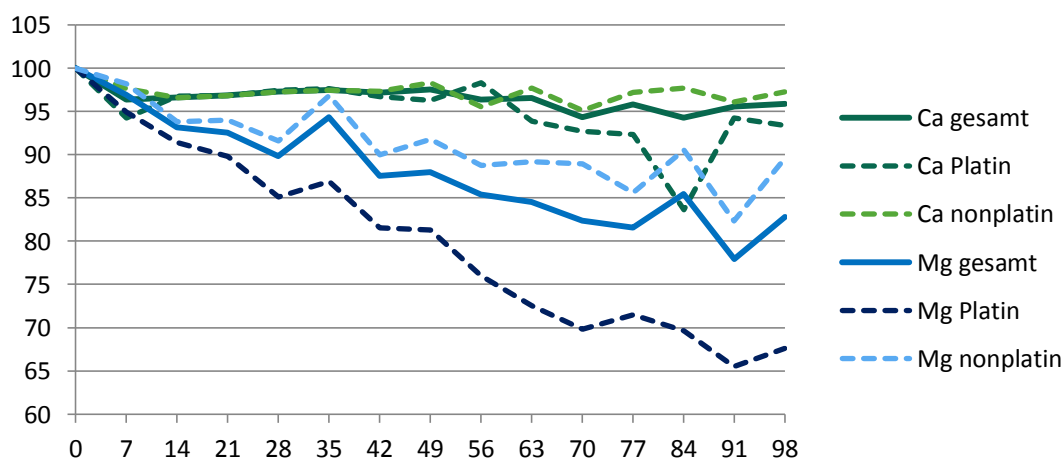
2. HYPOCALCÄMIE

55 der analysierten Patienten (69,6%) litten zu keinem Zeitpunkt ihrer Therapie mit Cetuximab unter Hypocalcämie. Elf (13,9%) Patienten hatten mindestens in einer Messung Hypocalcämie Grad I, bei sechs (7,6%) Patienten konnte eine Hypocalcämie Grad II und bei fünf (6,3%) Patienten Grad III nachgewiesen werden. Ein Patient (1,3%) litt unter Grad IV Hypocalcämie.

In der analog der Magnesiumwerte durchgeführten Darstellung von durchschnittlichen Calciumwerten gegen die Therapiedauer zeigt sich für Calcium ein anfänglicher Abfall des Serumspiegels auf 95-97%. Ein weiterer Abfall des Messwertes war nach den ersten beiden Therapiewochen nicht zu beobachten. Es werden die Verläufe der Werte für alle Patienten, sowie die Platin-Gruppe und die non-Platin-Gruppe in Grafik 3.2.1. gezeigt. Grafik 3.2.2. bildet vergleichend die Verläufe der Messwerte für Calcium und Magnesium ab.



Grafik 3.2.1. Verlauf des durchschnittlichen Calciumwertes anteilig (%) am Ausgangswert angegeben für die Gesamtpopulation sowie für Patienten mit oder ohne Platinkombination separat, Zeitangabe in Tagen



Grafik 3.2.2. Verlauf der durchschnittlichen Magnesium- und Calciumwerte anteilig (%) am Ausgangswert im Vergleich für die Gesamtpopulation sowie Patienten mit oder ohne Platinkombination, Zeitangabe in Tagen

In der uni- und multivariaten Analyse zeigte sich der Kreatininwert zu Therapiebeginn als unabhängiger Faktor für niedrigere Calciumspiegel am 14. Therapietag. Die Odds-Ratio betrug in der univariaten Analyse 0,61 (p= 0,03) in der multivariaten Analyse war das Ergebnis OR= 0,37 (p= 0,006). Für die anderen untersuchten Faktoren konnten keine Zusammenhänge festgestellt werden. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 3.2.1.

	OR (univariat) (95% KI)	p	OR (multivariat) (95% KI)	p
Alter (konstant)	1,00 (1,00 – 1,01)	0,29	1,01 (1,00 – 1,02)	0,12
Geschlecht (weiblich)	1,04 (0,80 – 1,35)	0,80	1,43 (0,96 – 1,88)	0,09
SCCHN (mKRK als Standard)	1,03 (0,81 – 1,34)	0,74	0,78 (0,62 – 1,22)	0,41
andere Tumoren (mKRK als Standard)	0,86 (0,63 – 1,17)	0,33	0,78 (0,57 – 1,08)	0,14
Platin	0,97 (0,76 – 1,24)	0,81	1,02 (0,75 – 1,37)	0,93
Kreatinin (log; konstant)	0,61 (0,40 – 0,94)	0,03*	0,37 (0,19 – 0,73)	0,006*
GFR (log; konstant)	2,66 (0,82 – 8,62)	0,11	0,85 (0,19 – 3,90)	0,83
KRAS Mutation	1,04 (0,93 – 1,18)	0,48	1,06 (0,91 – 1,24)	0,46

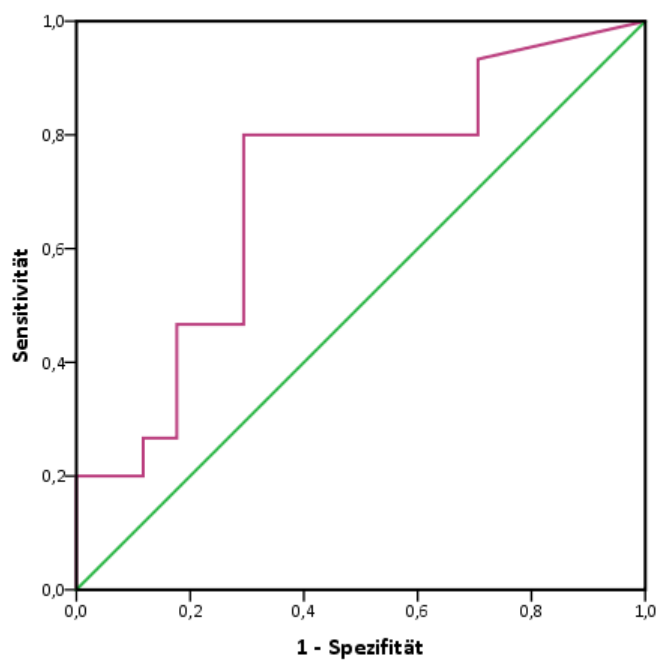
Tabelle 3.2.1 Ergebnisse der uni- und multivariaten logistischen Regressionsanalyse für Calcium

OR= Odds Ratio, KI= Konfidenzintervall, p= Signifikanzniveau, SCCHN= squamous cell cancer of head and neck, mKRK= metastasiertes kolorektales Karzinom, log= logarithmierter Wert, GFR= glomeruläre Filtrationsrate, KRAS= Kirsten rat sarcoma viral oncogene

Ein Abfall des Calciumspiegels war für alle untersuchten Patienten nicht mit Therapieansprechen, der Kontrollrate, Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben oder der Hauttoxizität in Zusammenhang zu bringen.

PROGNOSTISCHER WERT VON CA42 FÜR DIE MKRK-GRUPPE

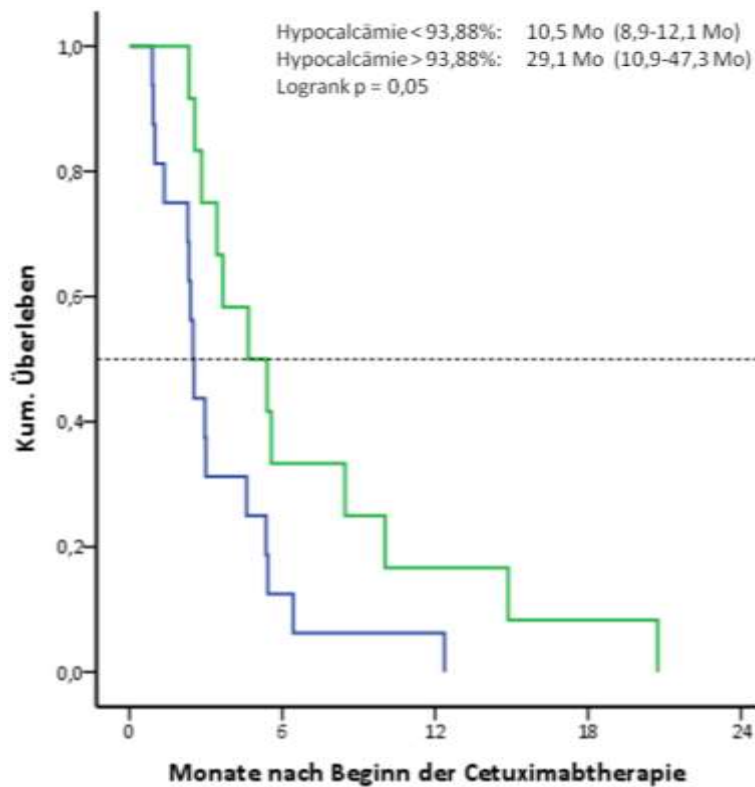
Ein Abfall des Calciumspiegels unter 93,88% des Ausgangswertes am 42. Therapietag war in der mKRK-Gruppe mit signifikant kürzeren Gesamtüberleben (10,5 Monate gegen 29,1 Monate; logrank p= 0,049) verbunden (Grafik 3.2.4.). Die Werte für das progressionsfreie Überleben unterschieden sich nicht signifikant (Median 4,9 Monate gegen 4,6 Monate; logrank p= 0,695). Im Mittel jedoch ist das PFS in der Gruppe mit niedrigem Calcium am Tag 42 einen Monat kürzer (5,8 Monate gegen 6,8 Monate), was auch in der zweiten Hälfte der Kaplan-Meier-Kurve (Grafik 3.2.5.) sichtbar ist.



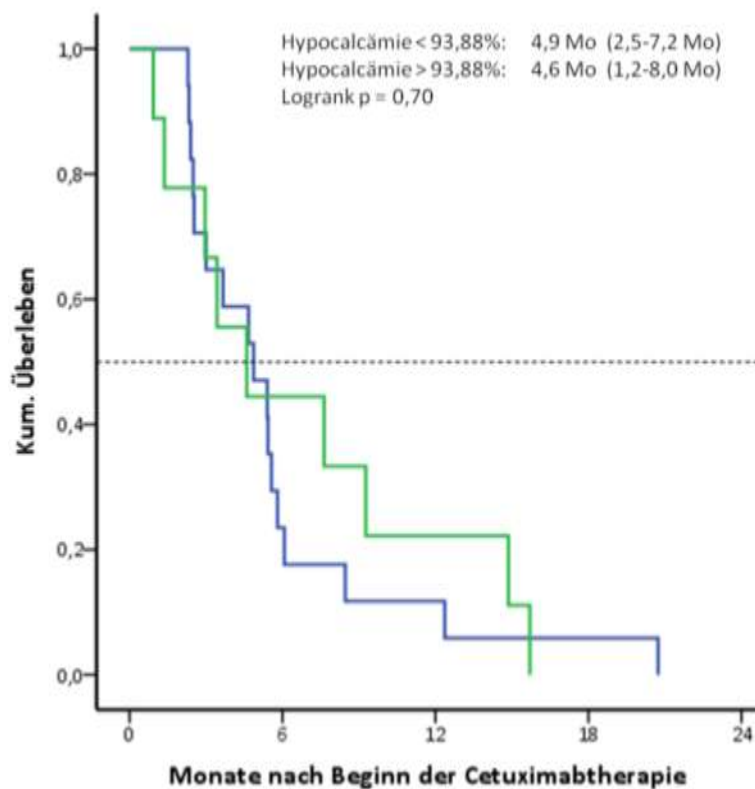
Grafik 3.2.3. ROC-Kurve für das OS in der mKRK-Gruppe geteilt nach dem Calciumwert an Tag 42, AUC 0,708

Calcium	Wert AUC
Woche 1	0,500
Woche 2	0,443
Woche 3	0,343
Woche 4	0,562
Woche 5	0,550
Woche 6	0,708
Woche 7	0,585
Woche 8	0,655

Tabelle 3.2.2. AUC-Werte der ROC-Kurven für die untersuchten Wochen



Grafik 3.2.4. Gesamtüberleben der mKRK-Patienten nach Ca-Wert an Tag 42 >93,88% (grün)/< 93,88% (blau) mit Angabe des medianen OS und des 95% Konfidenzintervall



Grafik 3.2.5. Progressionsfreies Überleben der mKRK-Patienten nach Ca-Wert an Tag 42 >93,88% (grün)/< 93,88% (blau) mit Angabe des medianen PFS und 95% Konfidenzintervall

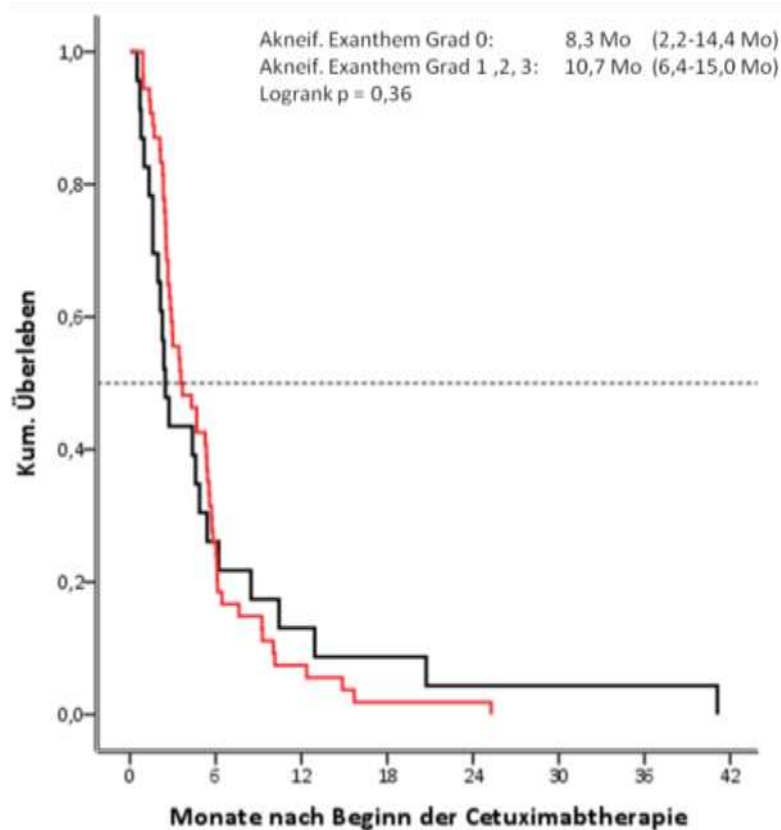
3. AKNEIFORMES EXANTHEM

15 (19%) Patienten hatten zu keiner Zeit eine Hautreaktion auf Cetuximab, 6 (7,6%) Patienten zeigten höchstens ein Exanthem Grad I, 30 (38,0%) Patienten Grad II und 24 (30,4%) wiesen ein drittgradiges akneiformes Exanthem vor. Hauttoxizität Grad IV trat nicht auf, bei vier Patienten wurde der Hautbefund nicht dokumentiert. Das Auftreten des akneiformen Exanthems Grad II und III ließ sich mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von 0,74 mit $p=0,54$ in nicht signifikanten Zusammenhang mit der Kontrollrate bringen. Für das Gesamtansprechen ergab sich ein Korrelationskoeffizient von 0,02 mit $p=0,86$.

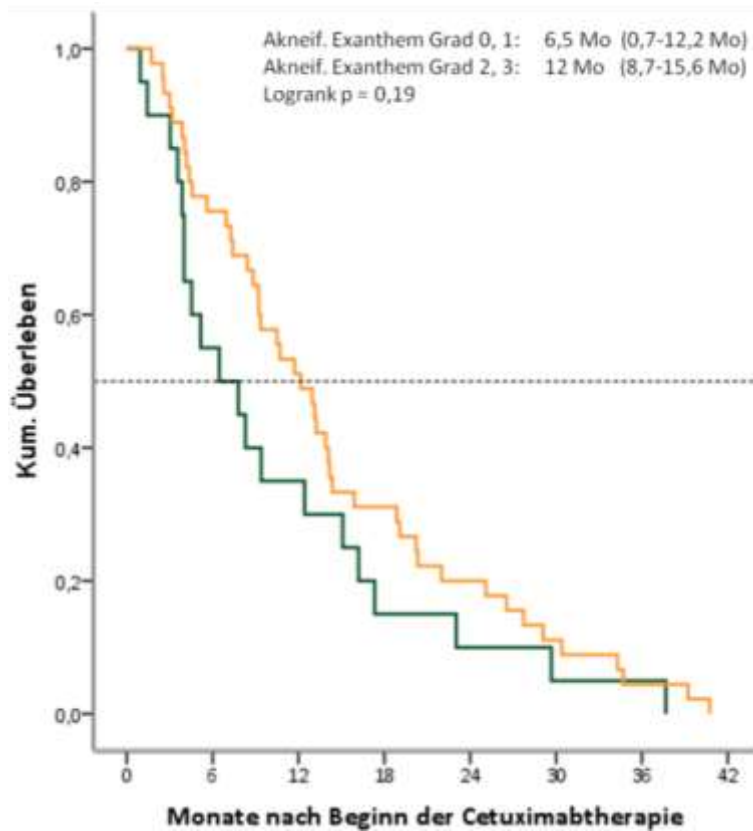
Für das Auftreten mindestens der milden (Grad I) Form des Exanthems oder keinerlei hauttoxische Nebenwirkung von Cetuximab errechneten sich Korrelationskoeffizienten für die Kontrollrate von 0,12 mit $p=0,76$ und das Gesamtansprechen von -0,04 mit $p=0,33$. Insgesamt ließ sich in dieser Auswertung kein statistisch signifikanter Nachweis eines Zusammenhangs zwischen dem Auftreten des akneiformen Exanthems und dem Therapieansprechen nachweisen.

Beim Vergleich der Überlebenszeiten war der Mittelwert für das Gesamtüberleben in der Gruppe mit Cetuximab-induzierter Hauttoxizität Grad II und III mit 434,3 Tagen, der Median mit 365 Tagen höher als in der Gruppe ohne oder mit milder Ausprägung des Exanthems (Mittelwert 320,9 Tage, Median 194 Tage).

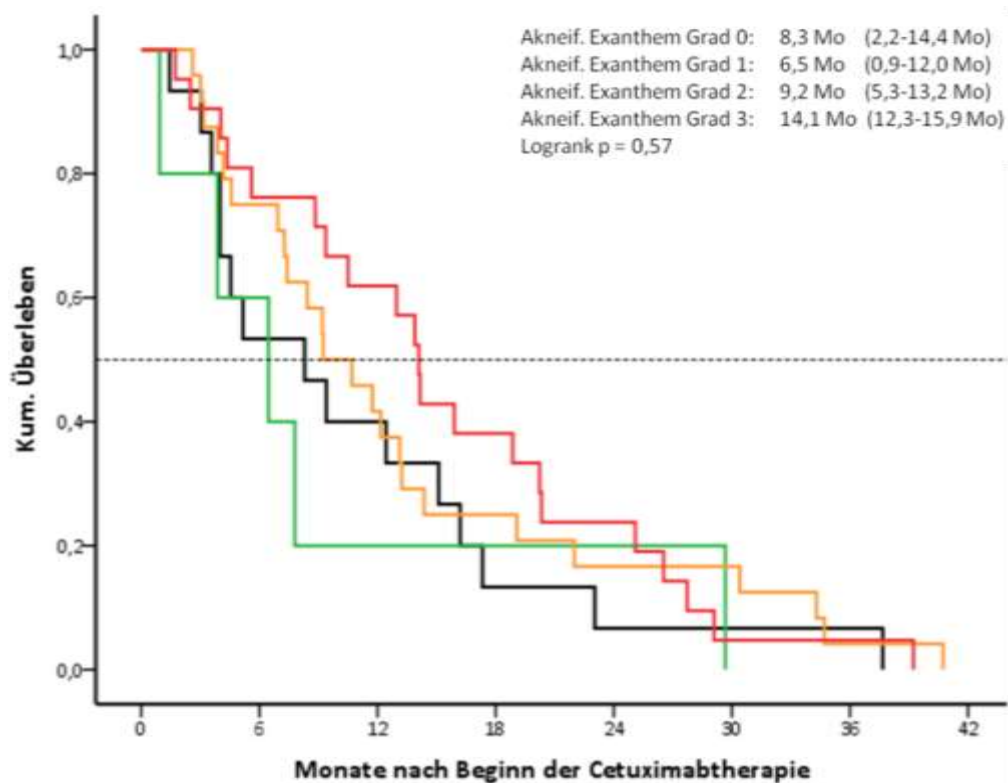
Mit dem Logrank-Test ergibt sich $p=0,19$. Somit kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, die Tendenz zum längeren Gesamtüberleben wird in den Grafiken 3.3.1 bis 3.3.3. veranschaulicht.



Grafik 3.3.1 Gesamtüberleben für Patienten mit (rot) und ohne (schwarz) akneiformes Exanthem mit Angabe des medianen OS und 95% Konfidenzintervall

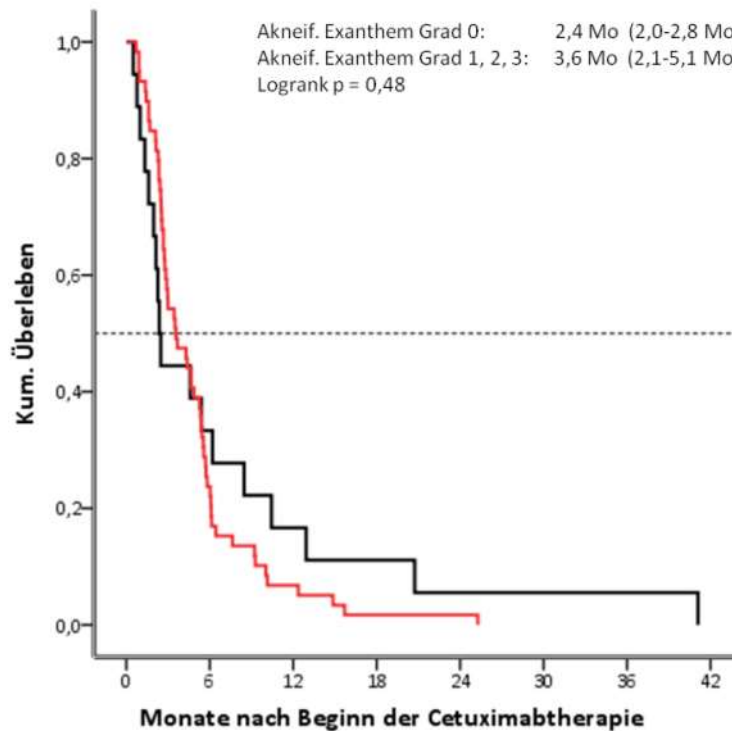


Grafik 3.3.2. Gesamtüberleben für Patienten ohne oder mit mildem akneiformen Exanthem (grün) gegen Exanthem > Grad I (gelb) mit Angabe von medianen OS und 95% Konfidenzintervall

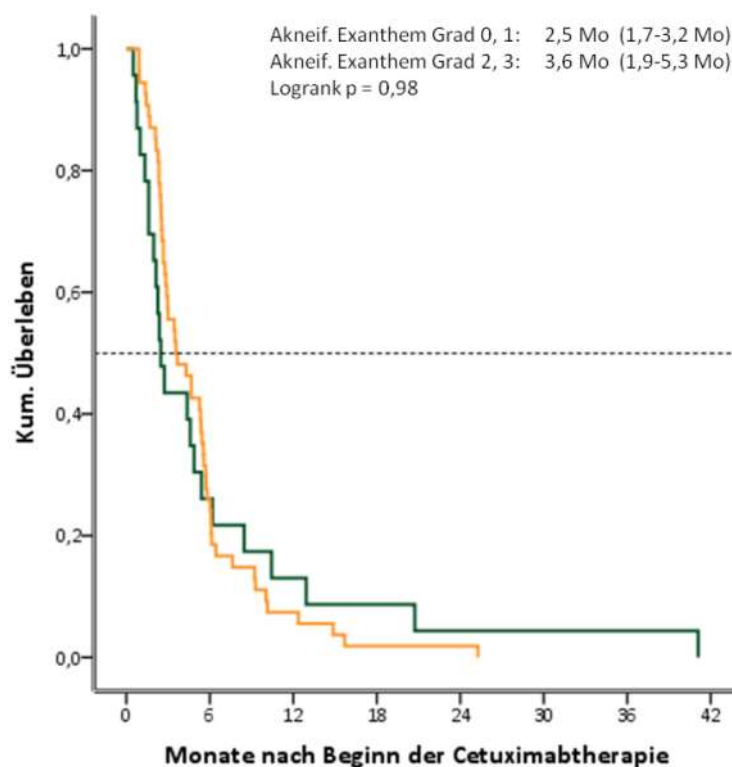


Grafik 3.3.3. Gesamtüberleben nach Hauttoxizität Grad 0 (schwarz), I (grün), II (gelb), III (rot) mit Angabe von medianen OS und 95% Konfidenzintervall

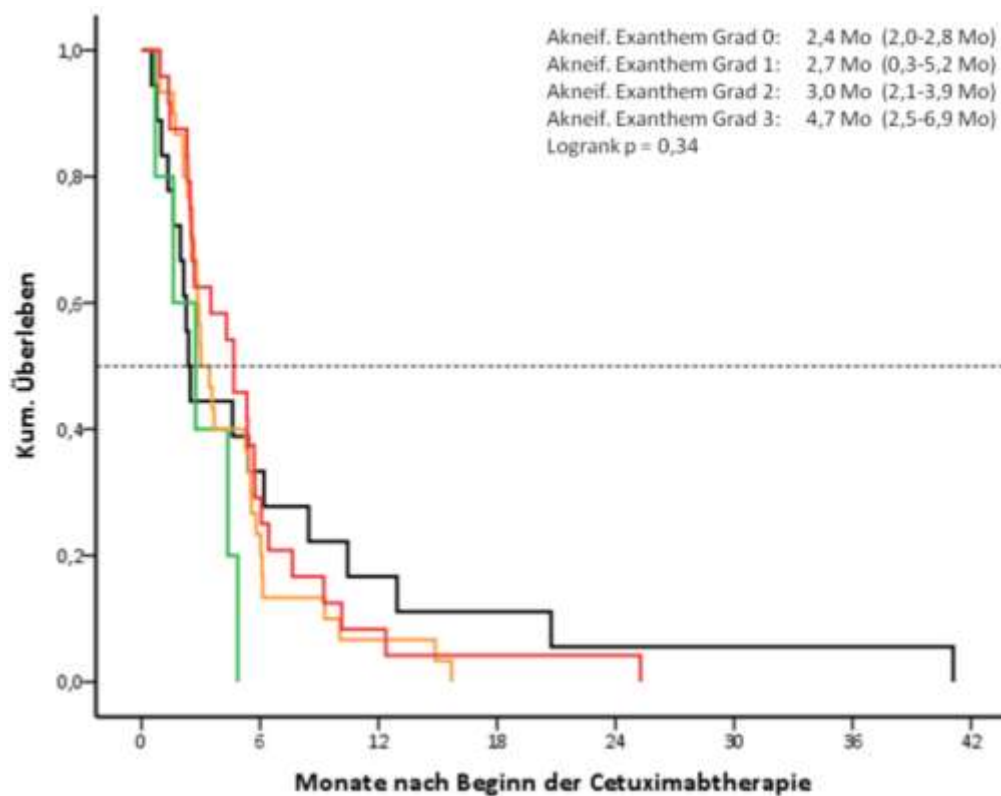
Das progressionsfreie Überleben zeigte für die Patienten mit Hauttoxizität Grad II und III längere Zeiten, jedoch auch für die Patienten, die nicht unter akneiformen Exanthem litten. In dieser Auswertung ist das kürzeste PFS-Intervall für die Patienten mit Hauttoxizität Grad I beschrieben (Grafiken 3.3.4 bis 3.3.6.).



Grafik 3.3.4 Progressionsfreies Überleben für Patienten mit (rot) und ohne (schwarz) akneiformes Exanthem mit Angabe von medianen PFS und 95% Konfidenzintervall



Grafik 3.3.5. Progressionsfreies Überleben für Patienten ohne oder mit mildem akneiformen Exanthem (grün) gegen Exanthem > Grad I (gelb) mit Angabe von medianen PFS und 95% Konfidenzintervall



Grafik 3.3.6. Progressionsfreies Überleben nach Hauttoxizität Grad 0 (schwarz), I (grün), II (gelb), III (rot) mit Angabe von medianen PFS und 95% Konfidenzintervall

Nach dem Kendall-Tau- β Test korrelierte das Auftreten des akneiformen Exanthems signifikant mit dem Abfall des Magnesiumspiegels (Korrelationskoeffizient -0,21; $p=0,037$; Korrelationskoeffizient nach Spearman -0,28; $p=0,035$)

Mit der logistischen Regressionsanalyse kann kein Zusammenhang zwischen dem durch Cetuximab hervorgerufenen Exanthem und den Calcium- oder Magnesiumwerten nachgewiesen werden.

DISKUSSION

1. HAUTTOXIZITÄT

76% der Patienten reagierten mit einem akneiformen Exanthem, davon 7,6% mit Grad I, 38% mit Grad II und 30,4% mit Grad III. Dies ist mit der Herstellerangabe aus der Fachinformation von hauttoxischen Erscheinungen bei über 80% der Patienten, der Angabe der Inzidenz der Hauttoxizität von 79,3% von F. Nie et al.[51] und den Ergebnissen von Stintzing et al. [46] vereinbar. In der Arbeit von K. R. Schønnemann und Kollegen[8] trat ein akneiformes Exanthem Grad I oder II in 73% der Patienten auf, höhergradige Hautreaktionen wurden nicht beobachtet. Dies erklären die Autoren mit der Tetracyclintherapie, die jeder Patient mit Exanthem unabhängig welchen Grades erhielt.

Es konnten hier zwar leichte Vorteile für die Patienten mit höhergradigem Exanthem im Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben beobachtet, aber kein signifikant höheres Therapieansprechen oder längere Überlebenszeiten für die Patientengruppe mit akneiformen Exanthem oder schwerem Exanthem nachgewiesen werden. Bei Schønnemann und Kollegen fand sich in der Patientengruppe mit akneiformen Exanthem ein verlängertes Gesamtüberleben. Auch Bonner et al. und D. J. Jonker et al. stellten in ihrer Untersuchung längeres Gesamtüberleben für die Patienten mit mindestens Grad II Hauttoxizität fest[52]. Somit geht der Trend dieser Untersuchung in die gleiche Richtung. Durch eine Arbeit der Arbeitsgruppe um Herrn Professor Heinemann, die auch die Auswirkungen bei KRAS Exon 2 mutierten Patienten untersuchte, konnte gezeigt werden, dass ein akneiformes Exanthem ein prognostischer Faktor ist und somit am ehesten Patienten mit einem aktiveren Immunsystem identifiziert[53].

Außerdem korrelierte der Schweregrad des Exanthems in einer von zwei Berechnungen mit dem der Hypomagnesiämie. Diese wiederum war zumindest in einer Untergruppe als prognostisch günstiger Faktor aufgetreten. Es liegt damit die Folgerung nahe, dass beide Nebenwirkungen Hinweise auf ein verbessertes Outcome sein könnten. Dabei wären nach diesen Ergebnissen niedrige Magnesiumspiegel stärker positiv zu bewerten als das Auftreten der hauttoxischen Nebenwirkungen von Cetuximab.

2. HYPOCALCÄMIE

Die im Rahmen dieser Untersuchung gemessene maximale Ausprägung der Hypocalcämie war wie folgt: Grad 0 bei 69,6%, Grad I bei 13,9%, Grad II bei 7,6%, Grad III bei 6,3% und Grad IV bei 1,3% der Patienten. Ähnlich verteilt waren die Messungen von S. Tejpar et al.[27]. Bei B. Melichar et al. war Hypocalcämie ein häufigeres Ereignis[31] (Grad I 36%, Grad II 42%, Grad III 4%, Grad IV 13%), wobei zu bemerken ist, dass ein Teil der Patienten bereits vor Therapiebeginn erniedrigte Calciumspiegel vorwiesen.

P. Maliakal und A. Ledford geben in ihrer Arbeit das Auftreten von Hypocalcämie Grad I relativ häufig mit 56% und Grad II mit 10% an. Möglicherweise gibt es einen Zusammenhang mit der in derselben Studie beobachteten Hypoalbuminämie[54].

Ein geringer anfänglicher Abfall des durchschnittlichen Calciumspiegels war in der aktuellen Untersuchung zu beobachten, erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Der Wert betrug nach zwei Therapiewochen im Mittel 95-97% des Ausgangswertes und blieb dann stabil. B. Melichar und Kollegen machten eine ähnliche Beobachtung. Auch in deren Patientenkollektiv fand sich anfänglich ein leichter Abfall des Calciumwertes, der dann im Zeitverlauf auf dem gleichen Niveau blieb[31].

Extrem niedrige Werte waren die Ausnahme und in mehreren Fällen durch einmalig stark abweichende Messungen bedingt. Damit konnte kein signifikanter Einfluss von Cetuximab auf den Calciumspiegel belegt werden. In den Arbeiten von B. Vincenzi et al.[24, 37] werden ebenso ausschließlich leichte Abfälle des Messwerts für Calcium beschrieben. Klinisch relevante Hypocalcämie wird in beiden Studien verneint. Auch in den hier ausgewerteten Patientendaten wurden keine Symptome dokumentiert.

Es gab wie auch in der bestehenden Literatur keinen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Hypocalcämie unter Cetuximab-Therapie und dem Ansprechen oder den Überlebenszeiten.

Der Baseline-Kreatininwert und damit eine schon vor Therapiebeginn eingeschränkte Nierenfunktion war ein unabhängiger Faktor für den Abfall des Calciumspiegels. Dieser Zusammenhang wurde bisher noch nicht beschrieben.

Demnach wäre es neben der Möglichkeit der sekundären Hypocalcämie bei Hypomagnesiämie denkbar, dass im Rahmen der Therapie ein vorbestehender renaler Schaden in Form von erniedrigten Calciumspiegeln laborchemisch in Erscheinung tritt. Darum sollte bei Patienten mit grenzwertigem Serumkreatinin verstärkt auf Symptome einer Hypocalcämie geachtet werden und regelmäßige Laborkontrollen stattfinden.

3. HYPOMAGNESIÄMIE

Die in dieser Untersuchung erfasste Verteilung der Hypomagnesiämie in Graden nach NCI CTAE 3.0 (Grad 0 50%, Grad I 25,3%, Grad II 12,7%, Grad III 3,8%, Grad IV 7,6%) lässt sich zwischen den sehr verschiedenen Ergebnissen von B. Vincenzi et al.[24] mit nur drei Fällen von Hypomagnesiämie ersten Grades in insgesamt 68 Patienten (4,4%) und B. Melichar et al.[31] mit einem dem aktuell festgestelltem ähnlichem Verteilungsmuster (Grad 0 44%, Grad I 29%, Grad II 17, Grad III 6%, Grad IV 4%) einordnen. In Metaanalysen wird die Inzidenz von Hypomagnesiämie jeden Grades während der Cetuximab-Therapie mit 36,7%[55] bzw. 27,2%[51] angegeben. Die etwas stärkere Ausprägung der Hypomagnesiämie in der aktuellen Untersuchung könnte durch den Ausschluss der kürzer als 6 Wochen behandelten Patienten und die fortschreitende Natur des Magnesiumverlusts während der Cetuximab-Therapie erklärt werden.

Stärker ausgeprägt ist der Magnesiumverlust bei doppelter EGFR-Blockade in der Untersuchung von J.A. Weickhardt und Kollegen[22], in der Hypomagnesiämie dritten und vierten Grades bei 18% der Patienten auftritt. Dieses Ergebnis passt ins Bild bei einem kausalen Zusammenhang zwischen EGFR-Blockade und Magnesiumverlust.

Der festgestellte progressive Verlauf des Magnesiumabfalls während der Therapiezeit wurde auch in den Studien von S. Tejpar et al.[27] und B. Melichar et al.[31] beobachtet. Von S. Tejpar et al.[27] und M. Fakih et al.[32] wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem Grad der Hypomagnesiämie und der Therapiedauer belegt.

In dieser Auswertung wurden erstmals für die Patienten, die Cetuximab in Kombination mit einem Platinderivat erhielten niedrigere Magnesiumwerte festgestellt als bei Patienten, die andere Therapiekombinationen oder Cetuximab Monotherapie erhielten. Der Unterschied erreichte nicht das Signifikanzniveau. Wie die Verstärkung des Magnesiumverlustes durch die Platinkomponente der Chemotherapie zustande kommt und ob ein Zusammenhang mit dem Therapieerfolg bestehen kann erfordert weitere Untersuchungen in größeren Patientenkollektiven.

In der retrospektiven Studie von F. do Pazo-Oubina et al.[36] wurden bei vorhergegangener oder begleitender Therapie mit Cisplatin oder Carboplatin vermehrte Messungen des Magnesiumwerts unternommen und auch ein erhöhtes Auftreten von Hypomagnesiämie jeden Grades festgestellt. Eine Überschätzung der Häufigkeit von Hypomagnesiämie ist dabei wegen unterschiedlich häufiger Magnesiumkontrollen in den verglichenen Gruppen auch von den Autoren nicht auszuschließen. Genauso besteht die Möglichkeit, dass durch routinemäßige Kontrollen des Magnesiumspiegels eine momentan generell unterschätzte Prävalenz der Nebenwirkung Hypomagnesiämie aufgedeckt würde.

Weiterhin ist bei Cisplatin Nephrotoxizität als Nebenwirkung bekannt. Diese zeigt sich durch Hypomagnesiämie im Rahmen generellen Elektrolytverlusts aufgrund tubulären Schadens oder Dysfunktion, besonders bei hochdosierter Cisplatintherapie oder langandauernder Gabe zusammen mit Anthrazyklinen oder 5-Fluorouracil[29]. Es könnte sich bei dieser Beobachtung also auch um einen Summationseffekt handeln. 15 der 23 Patienten mit Platinderivat als Kombinationspartner erhielten Cisplatin.

Keines der untersuchten Patientenmerkmale (Alter, Geschlecht, Tumor, KRAS-Status, Chemotherapiekombination oder -linie, Baseline-Kreatinin oder Baseline-GFR) wies eine

signifikante Korrelation mit dem Auftreten einer Hypomagnesiämie auf. In anderen Untersuchungen wurde inverse Korrelation zwischen Magnesiumabfall und Alter oder Baseline-Magnesiumwert[27] beschrieben, die hier nicht bestätigt werden konnten. Es wäre ebenso möglich, dass durch genetische Tests Faktoren, die das Auftreten der Hypomagnesiämie wahrscheinlich machen identifiziert werden können. Im Moment sind jedoch keine solchen Faktoren bekannt.

Der Abfall des Magnesiumspiegels wurde in mehreren Studien mit dem Therapieerfolg von Cetuximab in Verbindung gebracht[24, 37, 38]. In dieser Untersuchung konnte für die Gesamtpopulation kein Zusammenhang zwischen dem Abfall des Magnesium-Wertes unter Cetuximab-Therapie und den Ansprechraten oder dem Überleben gefunden werden. Möglicherweise wird hier durch die unterschiedlichen Prognosen für die verschiedenen Tumorarten ein Vorteil nicht klar herausgestellt.

Die klinischen Symptome der Hypomagnesiämie wie Erschöpfung, Schläfrigkeit, Depression und Persönlichkeitsveränderungen sind unspezifisch. Daher besteht die Möglichkeit, dass sie nicht als Symptome des Magnesiumverlustes interpretiert werden, sondern als Nebenwirkung der begleitenden Chemotherapie oder als tumorbedingte Symptome verstanden werden. Die regelmäßige Messung des Serummagnesiumspiegels wird nicht in der Fachinformation für Cetuximab empfohlen, so dass insbesondere bei längeren Therapieverläufen die klinischen Symptome eines Magnesiummangels nicht korrekt gedeutet werden können.

Aus diesem Grund ist die regelmäßige Kontrolle des Magnesiumspiegels zu empfehlen, ganz besonders bei der Kombination mit Platinderivaten. Denn zum einen erhöht diese Kombination die Schwere der Hypomagnesiämie und zum anderen auch eventuelle Nebenwirkungen wie Nephro- oder Neurotoxizität[56].

4. VERGLEICH ZWISCHEN CALCIUM- UND MAGNESIUMDYNAMIK UNTER THERAPIE MIT CETUXIMAB

Es zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen dem Verlauf der Magnesium- und Calciumwerte unter Cetuximabtherapie.

Der Magnesiumspiegel sank im Verlauf der Therapie zunehmend ab, ganz besonders in der Patientengruppe mit einem Platinderivat als Kombinationspartner, wohingegen der Calciumspiegel unabhängig vom Therapieregime nach einem minimalen Abfall für die restliche Dauer der Therapie auf dem gleichen Niveau blieb.

Auch in anderen Studien wurden unterschiedliche Häufigkeiten und Schweregrade des Mangels dieser beiden Elektrolyte festgestellt, sowie eine Korrelation zwischen dem Auftreten der Hypocalcämie mit dem der Hypomagnesiämie[24, 27, 31, 37] beschrieben.

Der Magnesiumverlust ist aller Wahrscheinlichkeit nach vor allem durch die verminderte Reabsorption durch das Ionentransportprotein TRPM6 verursacht, welche eine direkte Folge der Blockade der EGF-Rezeptoren ist. Die seltener gemessenen erniedrigten Calciumspiegel stehen am ehesten mit einer bei Hypomagnesiämie verminderten PTH-Sekretion und einer verminderten Gewebeempfindlichkeit für dieses calcitrope Hormon in Zusammenhang. Unangemessen niedrige PTH-Werte wurden von S. Tejpar et al. bei Patienten mit Hypomagnesiämie und begleitender Hypocalcämie beschrieben[27]. Damit wäre die Hypocalcämie mehr als ein Begleitsymptom der Hypomagnesiämie einzustufen und weniger als eigenständige Nebenwirkung von Cetuximab.

Andere Einflussfaktoren sind ebenso denkbar wie der beobachtete Zusammenhang mit der Nierenfunktion bei Therapiebeginn oder eine unterschiedlich große Fähigkeit des Körpers, Elektrolytverluste auszugleichen. Magnesium und Calcium werden beide in der Knochenmatrix gespeichert. Allerdings ist der Calciumvorrat ungleich größer als die Menge an gespeichertem Magnesium.

5. PRÄDIKTIVER WERT DER MAGNESIUM- UND CALCIUMWERTE FÜR PATIENTEN MIT MKRK

CALCIUM

In der Patientengruppe mit metastasiertem KRK war ein an Tag 42 auf weniger als 93,88% erniedrigter Calciumwert mit einem signifikant kürzeren Gesamtüberleben assoziiert. Das PFS zeigte einen Trend zu kürzeren Überlebenszeiten, der allerdings nicht das statistische Signifikanzniveau erreichte. Melichar et al. beobachteten bei Hypocalcämie von Grad I oder höher vor Therapiebeginn niedrigeres Gesamtüberleben[31]. In anderen Studien wird ein solcher Zusammenhang nicht gefunden, vielleicht wegen der relativ geringen Inzidenz der Hypocalcämie im Vergleich zur Hypomagnesiämie.

Es ist auch die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass die Ursache für den Calciumverlust in einer eingeschränkten Nierenfunktion zu suchen ist, die sich verkürzend auf das Gesamtüberleben auswirken kann.

MAGNESIUM

Bei Patienten mit mKRK, der größten Untergruppe dieser Auswertung, wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Therapieansprechen und dem Abfall des Magnesiumwertes festgestellt. Der prädiktive Wert war am stärksten für den Magnesiumwert am 14. Tag der Cetuximabtherapie ausgeprägt.

Für die Gruppe mit Abfall des Magnesiumspiegels auf weniger als 95% des Ausgangswertes an Tag 14 wurde eine höhere Ansprechrate und ein längeres progressionsfreies Intervall berechnet. Die Kontrollrate und das Gesamtüberleben waren länger, der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

In mehreren Studien wurde für Patienten mit stärkerem Abfall des Magnesiumwertes eine höhere therapeutische Wirksamkeit beobachtet. B. Vincenzi et al.[24] messen bei einem Abfall um mehr als 20% zwischen der ersten und dritten Therapiewoche eine höhere Ansprechrate, längere Zeit bis zum Krankheitsprogress und verlängertes Gesamtüberleben. In einer weiteren Untersuchung finden sie eine höhere Ansprechrate, längere Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit und höheres Gesamtüberleben für die Patienten, deren Magnesiumwert um mehr als 50% innerhalb der ersten 4 Wochen abfällt[37]. Das Ergebnis dieser Analyse untermauert die Bedeutung des frühen Abfalls des Magnesiumspiegels für die Abschätzung des Therapieerfolgs.

In Widerspruch zu diesen Ergebnissen stehen die vorgestellten Zahlen sowie die Resultate von M. Vickers et al.[38], die in einer Gruppe von mehrfach vorbehandelten Kolonkarzinompatienten den Abfall des Magnesiumspiegels mit einem kürzeren Gesamtüberleben verbunden finden. Die Arbeit von M. Vickers et al. präsentiert jedoch ausschließlich Daten zum Überleben der mehrfach vorbehandelten Patienten mit mKRK, die Cetuximab-Monotherapie und Best Supportive Care in der Kontrollgruppe vergleichen. In dieser Arbeit werden dagegen in Hinblick auf die Therapielinie gemischte Patientengruppen analysiert, in denen zum Großteil eine Chemotherapiekombination aus Cetuximab und mindestens einem anderen Medikament Anwendung findet. Möglicherweise lassen sich die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien mit den Unterschieden in der beschriebenen und vorhergegangenen Behandlung der Patienten erklären.

Für welche Patienten die gemachten Beobachtungen eine Grundlage für Therapieentscheidungen sein kann, zu welchem Zeitpunkt der gemessene Magnesiumwert am besten aussagekräftig ist und welche Ausprägung für seinen Abfall erforderlich wäre um einen Therapieerfolg als wahrscheinlich anzunehmen, sollte in weiteren prospektiven Arbeiten untersucht werden.

Den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung sind durch den retrospektiven Charakter Grenzen gesetzt. Wechselwirkungen mit neben der Tumorthherapie verordneten Medikamenten, eventuell vorliegenden Komorbiditäten oder die zusätzliche therapeutische Wirkung einer begleitenden Strahlentherapie wurden nicht erfasst. Das Patientenkollektiv gestaltete sich heterogen in Hinblick auf die vorangegangenen Therapieversuche, den histologischen Tumortyp und die erfassten Therapieregime. Zusätzlich ist durch den Ausschluss der kürzer als sechs Wochen behandelten Patienten eine Verzerrung der Ergebnisse möglich.

Eine prospektive Untersuchung mit engmaschigen Kontrollen der Serumwerte für Magnesium und Calcium und höherer Fallzahl wäre zur besseren Einschätzung der Zusammenhänge notwendig.

ZUSAMMENFASSUNG

Der in der Therapie von metastasiertem KRK und SCCHN etablierte Antikörper Cetuximab hat als häufige Nebenwirkungen Hypocalcämie, Hypomagnesiämie und ein akneiformes Exanthem. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob die Verläufe der Serumspiegel von Magnesium und Calcium sowie das Auftreten eines akneiformen Exanthems mit Baseline Patientenmerkmalen assoziiert ist. Zusätzlich wurden diese drei Nebenwirkungen mit dem Therapieansprechen und den Überlebenszeiten (PFS und OS) korreliert.

Der Abfall des Serummagnesiumspiegels war dabei über die Therapiedauer progredient. Erstmals konnte ein stärkerer Abfall des Serummagnesiums nachgewiesen werden wenn neben Cetuximab eine Chemotherapie mit einem Platinderivat benutzt wurde. Keine der Baselinecharakteristika der Patienten war mit dem Auftreten einer Hypomagnesiämie assoziiert. In der Untergruppe der Patienten mit metastasierten kolorektalen Karzinom war ein Abfall des Magnesiumwertes um mehr als 5% des Ausgangswert nach zwei Therapiewochen signifikant mit einem längeren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert.

Für das Auftreten einer Hypocalcämie fand sich eine eingeschränkte Nierenfunktion vor Therapiebeginn als unabhängiger Risikofaktor. Im Mittel fiel der Calciumwert nur um 3-5% vom Ausgangswert ab und verblieb dann auf diesem Niveau. Ein Abfall des Calciumwertes nach sechs Wochen Therapie auf weniger als 93,9% des Ausgangswertes war mit einem signifikant kürzerem Gesamtüberleben assoziiert.

Das Auftreten eines akneiformen Exanthems korrelierte zwar mit dem der Hypomagnesiämie, es konnten jedoch nur leichte, nicht statistisch signifikante Vorteile im Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben für die hier untersuchte heterogene Patientengruppe festgestellt werden.

In der täglichen Praxis sollte unter einer Therapie mit Cetuximab regelmäßige Kontrollen des Magnesiumspiegels durchgeführt werden. Nur so kann erkannt werden, dass unspezifische Beschwerden der Patienten wie Müdigkeit nicht nur tumorbedingt sondern eventuell auch durch Cetuximabtherapie bedingt sind.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS



Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Infusionslösung enthält 5 mg Cetuximab.
Eine Durchstechflasche mit 20 ml enthält 100 mg Cetuximab.
Eine Durchstechflasche mit 100 ml enthält 500 mg Cetuximab.

Cetuximab ist ein mittels rekombinanter DNA-Technologie aus einer Säugerzellelinie (Sp2/0) gewonnener chimärer monoklonaler IgG₁-Antikörper.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erbitux ist indiziert zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Wildtyp-K-Ras-Gen

- in Kombination mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie,
- als Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOLX,
- als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen.

Einzelheiten siehe Abschnitt 5.1.

Erbitux ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich

- in Kombination mit einer Strahlentherapie für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung,
- in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie für eine rezidivierende und/oder metastasierende Erkrankung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Verabreichung von Erbitux muss stets unter Aufsicht eines in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arztes erfolgen. Während der Infusion und mindestens eine Stunde über deren Ende hinaus ist der Patient engmaschig zu überwachen. Die notwendige Ausrüstung zur Durchführung von Notfallmaßnahmen muss einsatzbereit sein.

Dosierung

Vor der ersten Infusion müssen die Patienten mit einem Antihistaminikum und einem Kortikosteroid vorbehandelt werden. Diese Prämedikation empfiehlt sich auch vor allen weiteren Infusionen.

Erbitux wird bei sämtlichen Indikationen einmal wöchentlich verabreicht. Die Initialdosis beträgt 400 mg Cetuximab/m² Körperoberfläche. Danach werden einmal wöchentlich 250 mg Cetuximab/m² Körperoberfläche verabreicht.

Kolorektalkarzinom

Bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom wird Cetuximab in Kombination mit einer Chemotherapie oder als Monotherapie angewendet (siehe Abschnitt 5.1). Der Wildtyp-K-Ras-Tumorstatus muss vor der ersten Cetuximab-Infusion verifiziert worden sein. Es ist wichtig, dass der Nachweis durch ein erfahrenes Labor unter Einsatz einer validierten Prüfmethode erfolgt (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Angaben zur Dosierung sowie zu empfohlenen Dosisänderungen von gleichzeitig angewandten Chemotherapeutika sind den Produktinformationen dieser Arzneimittel zu entnehmen. Zwischen dem Ende der Cetuximab-Infusion und der Gabe der anderen Arzneimittel muss ein Mindestabstand von einer Stunde eingehalten werden.

Es wird empfohlen, die Behandlung mit Cetuximab bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung fortzusetzen.

Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich

Zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich wird Cetuximab in Kombination mit Bestrahlung angewendet. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Cetuximab eine Woche vor der Bestrahlung zu beginnen und bis zum Ende des Bestrahlungszeitraumes fortzusetzen.

Bei Patienten mit rezidivierendem und/oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich wird Cetuximab in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie angewendet, gefolgt von Cetuximab als Erhaltungstherapie bis zur Progression der Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1). Zwischen dem Ende der Cetuximab-Infusion und der Chemotherapie muss ein Mindestabstand von einer Stunde eingehalten werden.

Spezielle Patientengruppen

Bisher wurden nur Patienten mit ausreichender Nieren- und Leberfunktion untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Cetuximab wurde bei Patienten mit vorbestehenden hämatologischen Erkrankungen nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung notwendig, allerdings liegen Erfahrungen mit Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren nur in beschränktem Umfang vor.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Cetuximab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Aus einer Phase-I-Studie gingen keine neuen sicherheitsrelevanten Hinweise bei Kindern und Jugendlichen hervor.

Es gibt in den zugelassenen Anwendungsgebieten keine relevanten Einsatzmöglichkeiten von Cetuximab bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Erbitux 5 mg/ml wird intravenös entweder mit einer Infusionspumpe oder als Tropf-Infusion oder mit einem Perfusor verabreicht (Hinweise für die Handhabung siehe Abschnitt 6.6).

Die empfohlene Infusionsdauer für die Initialdosis beträgt 120 Minuten. Für die nachfolgenden einmal wöchentlichen Dosierungen wird eine Infusionsdauer von 60 Minuten empfohlen. Eine maximale Infusionsgeschwindigkeit von 10 mg/min darf nicht überschritten werden.

4.3 Gegenanzeigen

Erbitux ist kontraindiziert bei Patienten mit bekannten schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (Grad 3 oder 4) gegen Cetuximab.

Die Kombination von Erbitux mit Oxaliplatinhaltiger Chemotherapie ist kontraindiziert bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit K-Ras-Mutation oder unbekanntem K-Ras-Mutationsstatus (siehe auch Abschnitt 4.4).

Vor Beginn einer Kombinationsbehandlung sind die Gegenanzeigen für die gleichzeitig angewandten Chemotherapeutika oder für eine Strahlentherapie zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infusionsbedingte Reaktionen

Wenn beim Patienten leichte oder mittel-schwere infusionsbedingte Reaktionen auftreten, kann die Infusionsgeschwindigkeit reduziert werden. Es wird empfohlen, auch alle nachfolgenden Infusionen mit der langsameren Infusionsgeschwindigkeit durchzuführen.

Unter der Behandlung mit Cetuximab ist es zu schweren infusionsbedingten Reaktionen gekommen (siehe Abschnitt 4.8). Die Symptome traten in der Regel während oder innerhalb einer Stunde nach Beendigung der ersten Infusion auf. Sie können aber auch noch mehrere Stunden danach oder bei nachfolgenden Infusionen auftreten. Es wird empfohlen, die Patienten über die Möglichkeit eines derartig verspäteten Einsetzens aufzuklären und ihnen nahezu legen, beim Auftreten von infusionsbedingten Reaktionen ihren Arzt zu kontaktieren. Das Auftreten einer schweren infusionsbedingten Reaktion macht den sofortigen und dauerhaften Abbruch der Behandlung mit Cetuximab erforderlich. Gegebenenfalls sind Notfallmaßnahmen zu ergreifen.

Bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und bestehenden Herz-Lungen-Erkrankungen ist besondere Vorsicht angezeigt.

Erkrankungen der Atemwege

Es traten Fälle einer interstiellen Lungenerkrankung auf, wobei die meisten Patienten japanischer Herkunft waren. Wenn eine interstielle Lungenerkrankung diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit Cetuximab abgebrochen und der Patient angemessen behandelt werden.

Hautreaktionen

Nebenwirkungen von Cetuximab sind vorwiegend Hautreaktionen, die insbesondere in Kombination mit einer Chemotherapie einen schweren Verlauf nehmen können. Das Risiko von Sekundärinfektionen (hauptsächlich bakteriell) ist erhöht und es wurden Fälle von staphylokokken Lyell-Syndrom, nekrotisierender Fasziitis und Sepsis, in

Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung



manchen Fällen mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Hautreaktionen sind sehr häufig und können unter Umständen eine Unterbrechung oder Beendigung der Behandlung erfordern. Entsprechend den klinischen Praxiserfahrungen sollte die prophylaktische Gabe von oralen Tetracyclinen (6–8 Wochen) und die topische Anwendung einer feuchtigkeitsspendenden 1%igen Hydrocortisoncreme erwogen werden. Zur Behandlung von Hautreaktionen wurden mäßig bis stark wirksame topische Kortikosteroide oder orale Tetracycline eingesetzt.

Beim Auftreten von nicht lokalisierbaren oder schwerwiegenden Hautreaktionen (≥ Grad 3; Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) muss die Behandlung mit Cetuximab unterbrochen werden. Die Behandlung darf erst wiederaufgenommen werden, wenn sich die Hautreaktion auf Grad 2 zurückgebildet hat.

Ist diese schwerwiegende Hautreaktion zum ersten Mal aufgetreten, kann die Behandlung ohne Dosisanpassung wieder aufgenommen werden.

Treten die schwerwiegenden Hautreaktionen ein zweites oder drittes Mal auf, muss die Cetuximabtherapie erneut abgebrochen werden. Die Behandlung darf nur mit einer niedrigeren Dosis (200 mg/m²) nach dem zweiten Auftreten bzw. 150 mg/m² nach dem dritten Auftreten und erst dann wiederaufgenommen werden, wenn sich die Hautreaktion auf Grad 2 zurückgebildet hat.

Wenn eine schwere Hautreaktion zum vierten Mal auftritt oder sich während der Therapieunterbrechung nicht auf Grad 2 zurückbildet, muss die Behandlung mit Cetuximab endgültig abgebrochen werden.

Elektrolystörungen

Häufig tritt ein fortschreitender Abfall des Magnesium-Serumspiegels auf, der zu schwerer Hypomagnesämie führen kann. Die Hypomagnesämie ist nach Absetzen von Cetuximab reversibel. Zusätzlich kann es infolge einer Diarrhö zu einer Hypokaliämie kommen. Eine Hypokaliämie kann ebenfalls auftreten, vor allem in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie kann die Häufigkeit einer schweren Hypokaliämie erhöht sein.

Vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Cetuximab wird eine Bestimmung der Elektrolytwerte im Serum empfohlen. Falls erforderlich, wird ein Elektrolytersatz empfohlen.

Neutropenie und damit verbundene infektiöse Komplikationen

Für Patienten, die Cetuximab in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer schweren Neutropenie, die zu nachfolgenden infektiösen Komplikationen wie febriler Neutropenie, Pneumonie oder Sepsis führen kann. Diese Patienten sollten sorgfältig überwacht werden, insbesondere jene, die Hautläsionen, Mukositis oder eine Diarrhö entwickeln (was möglicherweise das Auftreten von Infektionen erleichtert) (siehe Abschnitt 4.8).

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Bei der Behandlung von nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen, Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereichs und Kolorektalkarzinomen wurde eine erhöhte Häufigkeit schwerer und gelegentlich tödlich verlaufender kardiovaskulärer Ereignisse und behandlungsbedingter Todesfälle beobachtet. In manchen Studien wurde eine Assoziation mit einem Alter ≥ 65 Jahren oder dem Allgemeinzustand beobachtet. Bei der Verschreibung von Cetuximab sollte der kardiovaskuläre Status und der Allgemeinzustand der Patienten und eine begleitende Verabreichung kardiotoxischer Substanzen wie z. B. Fluoropyrimidine berücksichtigt werden.

Augenerkrankungen

Patienten, bei denen Anzeichen und Symptome vorliegen, die auf eine Keratitis hindeuten, wie akute oder sich verschlechternde Entzündung des Auges, Tränensekretion, Lichtempfindlichkeit, verschwommenes Sehen, Schmerzen im Auge und/oder gerötete Augen, sollten umgehend einen Augenarzt aufsuchen.

Bei Bestätigung der Diagnose einer ulzerativen Keratitis sollte die Behandlung mit Cetuximab unterbrochen oder abgebrochen werden. Wenn eine Keratitis diagnostiziert wurde, sollten der Nutzen und die Risiken einer Weiterbehandlung sorgfältig abgewogen werden.

Cetuximab sollte bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Keratitis, ulzerativer Keratitis oder schwerer Form eines trockenen Auges mit Vorsicht angewendet werden. Die Verwendung von Kontaktlinsen ist auch ein Risikofaktor für Keratitis und Ulzeration.

Patienten mit K-Ras-mutiertem Kolorektalkarzinom

Cetuximab sollte bei Patienten mit Kolorektalkarzinom, deren Tumoren K-Ras-Mutationen aufweisen oder bei denen der K-Ras-Tumorstatus unbekannt ist, nicht angewendet werden. Ergebnisse klinischer Studien zeigen für Tumoren mit K-Ras-Mutationen ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis. Insbesondere zeigte sich bei diesen Patienten bei Verwendung von Cetuximab als Zusatzbehandlung zu FOLFOLX ein negativer Effekt auf die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) und die Gesamtüberlebenszeit (OS) (siehe Abschnitt 5.1).

Ähnliche Befunde wurden auch von der Gabe von Cetuximab als Zusatzbehandlung zu XELOX in Kombination mit Bevacizumab (CAIRO2) berichtet. In dieser Studie gelang es jedoch auch nicht, positive Effekte auf die PFS oder OS bei Patienten mit K-Ras-Wildtyp-Tumoren zu zeigen.

Spezielle Patientengruppen

Bisher wurden nur Patienten mit ausreichender Nieren- und Leberfunktion untersucht (Serumkreatinin ≤ das 1,5fache, Serumtransaminasen ≤ das 5fache und Serumalbumin ≥ das 1,5fache des oberen Normalwerts).

Es liegen keine Erfahrungen mit Cetuximab bei Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Laborwerte vor:

- Hämoglobin < 8 g/dl
- Leukozyten < 3.000/mm³
- absolute Neutrophilen < 1.500/mm³
- Thrombozyten < 100.000/mm³

Erfahrungen mit dem Einsatz von Cetuximab in Kombination mit Bestrahlung zur Behandlung von Kolorektalkarzinomen liegen nur in beschränktem Umfang vor.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Cetuximab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Aus einer Phase-I-Studie gingen keine neuen sicherheitsrelevanten Hinweise bei Kindern und Jugendlichen hervor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie kann die Häufigkeit einer schweren Leukopenie oder einer schweren Neutropenie erhöht sein. Dies führt – im Vergleich zu einer alleinigen platin-basierten Chemotherapie – möglicherweise zu einer höheren Inzidenz infektiöser Komplikationen wie febriler Neutropenie, Pneumonie oder Sepsis (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer Kombinationstherapie mit Fluoropyrimidinen traten häufiger kardiovaskuläre Ischämien (einschließlich Herzinfarkt) und kongestive Herzinsuffizienz sowie häufiger ein Hand-Fuß-Syndrom (palmar-plantare Erythrodyesthesie) auf als unter Gabe von Fluoropyrimidinen.

In Kombination mit Capecitabin und Oxaliplatin (XELOX) kann die Häufigkeit einer schweren Diarrhö erhöht sein.

In einer formalen Wechselwirkungsstudie blieben die pharmakokinetischen Parameter von Cetuximab nach gleichzeitiger Verabreichung einer Einzeldosis Irinotecan (350 mg/m² Körperoberfläche) unverändert. Ebenso blieb auch die Pharmakokinetik von Irinotecan bei gleichzeitiger Applikation von Cetuximab unbeeinträchtigt.

Mit Cetuximab wurden beim Menschen bisher keine weiteren formalen Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

EGFR ist an der fetalen Entwicklung beteiligt. Begrenzte Beobachtungen an Tieren deuten darauf hin, dass Cetuximab die Plazenta passiert, und auch von anderen IgG₁-Antikörpern ist bekannt, dass sie plazentagängig sind. Tierexperimentelle Daten ergaben keine Hinweise auf Teratogenität. Es kam jedoch zu einem dosisabhängigen Anstieg der Abortrate (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine ausreichenden Daten von schwangeren Frauen oder stillenden Müttern vor.

Es wird dringend empfohlen, Erbitux bei Schwangeren sowie bei stillenden Frauen, die keine zuverlässige Empfängnisverhütung betreiben, nur dann anzuwenden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das mögliche Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

Da nicht bekannt ist, ob Cetuximab in die Muttermilch übergeht, wird empfohlen, wäh-



Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung

rend der Therapie und mindestens bis zu zwei Monate nach der letzten Gabe nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Cetuximab auf die Fertilität beim Menschen vor. Die Wirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität sind nicht im Rahmen formaler Tierstudien beurteilt worden (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Kommt es bei Patienten behandlungsbedingt zu Symptomen, die das Konzentrations- und Reaktionsvermögen beeinträchtigen, empfiehlt es sich, bis zum Abklingen solcher Wirkungen vom Führen eines Kraftfahrzeugs bzw. vom Bedienen von Maschinen abzusehen.

4.8 Nebenwirkungen

Die wesentlichen Nebenwirkungen von Cetuximab sind Hautreaktionen (bei über 80% der Patienten), Hypomagnesiämie (bei über 10% der Patienten) und infusionsbedingte Reaktionen (mit leichten bis mittelschweren Symptomen bei über 10% der Patienten, mit schweren Symptomen bei über 1% der Patienten).

Die folgenden Definitionen beziehen sich auf die nachstehend verwendeten Häufigkeitsangaben:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Mit Sternchen (*) sind Nebenwirkungen gekennzeichnet, zu denen unter der nachstehenden Tabelle weitere Informationen aufgeführt sind.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4)
Häufig: Dehydratation, insbesondere infolge Diarrhö oder Mukositis; Hypokaliämie (siehe Abschnitt 4.4); Anorexie, die zu Gewichtsverlust führen kann.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen.
Häufigkeit nicht bekannt: Aseptische Meningitis.

Augenerkrankungen

Häufig: Konjunktivitis.
Gelegentlich: Blepharitis, Keratitis.

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Tiefe Venenthrombose.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Lungenembolie, interstielle Lungenerkrankung.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Anstieg der Leberenzymwerte (ASAT, ALAT, AP).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellschweißes

Sehr häufig: Hautreaktionen*.
Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse.

Häufigkeit

nicht bekannt: Superinfektionen von Hautläsionen*.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen*; Mukositis, darunter einige schwere Fälle. Mukositis kann zu Epistaxis führen.
Häufig: Schwere infusionsbedingte Reaktionen*, Müdigkeit.

Weitere Informationen

Insgesamt wurden keine klinisch relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede beobachtet.

Infusionsbedingte Reaktionen

Sehr häufig sind leichte oder mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen mit Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost, Schwindel oder Atemnot, die in engem zeitlichem Zusammenhang vor allem zur ersten Infusion von Cetuximab stehen.

Häufig können schwere infusionsbedingte Reaktionen auftreten, die in schweren Fällen zum Tode führen. Sie entwickeln sich in der Regel während der Erstinfusion von Cetuximab bzw. innerhalb von einer Stunde nach deren Infusionsende, können aber auch erst nach mehreren Stunden oder bei einer späteren Infusion vorkommen. Obwohl der zugrunde liegende Mechanismus nicht bekannt ist, können einige dieser Reaktionen anaphylaktoide/anaphylaktischer Natur sein, mit Symptomen wie Bronchospasmen, Übelkeit, Blutdruckanstieg oder -abfall, Bewusstlosigkeit oder Schock. In schweren Fällen wurden Angina pectoris, Myokardinfarkt oder Herzstillstand beobachtet.

Zu Behandlungsmaßnahmen bei infusionsbedingten Reaktionen siehe Abschnitt 4.4.

Hautreaktionen

Hautreaktionen können bei über 80% der Patienten auftreten und äußern sich vor allem in akneartigem Hautausschlag und/oder weniger häufig in Pruritus, Hautrötlichkeit, Hautabschuppung, Hyperichthiose oder Nagelstörungen (z.B. Paronychie). Etwa 15% der Hautreaktionen sind schwerwiegend, darunter einzelne Fälle von Hautnekrosen. Die meisten Hautreaktionen entwickeln sich innerhalb der ersten drei Behandlungswochen. In der Regel bilden sie sich nach Therapieende im Laufe der Zeit ohne Folgeerscheinungen zurück, sofern die empfohlenen Dosierungsanpassungen eingehalten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit durch Cetuximab hervorgerufenen Hautläsionen sind möglicherweise für

Superinfektionen (z.B. mit *S. aureus*) prädisponiert, was Komplikationen wie Cellulitis, Erysipel oder – eventuell mit tödlichem Ausgang – staphylogenes Lyell-Syndrom (*Staphylococcal scalded skin syndrome*), nekrotisierende Fasziitis oder eine Sepsis nach sich ziehen kann.

Kombinationstherapie

Bei Anwendung von Cetuximab in Kombination mit Chemotherapeutika sind auch deren Produktinformationen zu beachten.

In Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie kann die Häufigkeit einer schweren Leukopenie oder einer schweren Neutropenie erhöht sein. Dies führt – im Vergleich zu einer alleinigen platin-basierten Chemotherapie – möglicherweise zu einer höheren Inzidenz infektiöser Komplikationen wie febriler Neutropenie, Pneumonie oder Sepsis (siehe Abschnitt 4.4).

Bei einer Kombinationstherapie mit Fluoropyrimidinen traten häufiger kardiovaskuläre Ischämien (einschließlich Herzinfarkt und kongestive Herzinsuffizienz) sowie häufiger ein Hand-Fuß-Syndrom (palmar-plantare Erythrodyksthesie) auf als unter Gabe von Fluoropyrimidinen.

In Verbindung mit einer lokalen Bestrahlung des Kopf- und Halsbereiches traten zusätzlich die für eine Strahlentherapie typischen Nebenwirkungen auf (wie Mukositis, Strahlendermatitis, Dysphagie oder Leukopenie, hauptsächlich in Form einer Lymphozytopenie). In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie an 424 Patienten traten eine schwere akute Strahlendermatitis und Mukositis sowie verzögerte bestrahlungsbedingte Nebenwirkungen etwas häufiger bei Patienten auf, die eine Bestrahlung in Kombination mit Cetuximab erhielten, als bei Patienten, die nur eine Strahlentherapie erhielten.

4.9 Überdosierung

Zur Anwendung von Einzeldosen über 400 mg/m² Körperoberfläche oder von wöchentlichen Dosen über 250 mg/m² Körperoberfläche liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. In klinischen Studien mit Dosen von bis zu 700 mg/m² alle zwei Wochen stimmte das Sicherheitsprofil mit dem in Abschnitt 4.8 beschriebenen überein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC06

Wirkmechanismus

Cetuximab ist ein chimärer monoklonaler IgG-Antikörper, der spezifisch gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) gerichtet ist.

EGFR-Signale sind an der Steuerung der Überlebensfähigkeit von Zellen, des Ablaufs des Zellzyklus, der Angiogenese, Zellmigration sowie der zellulären Invasion bzw. Metastasierung beteiligt.

Cetuximab bindet an den EGFR mit einer ungetriggerten 5- bis 10fach höheren Affinität als

Erbix[®] 5 mg/ml Infusionslösung

endogene Liganden. Cetuximab blockiert die Bindung endogener EGFR-Liganden und hemmt dadurch die Funktion des Rezeptors. Es induziert die Internalisierung des EGFR und kann somit zu dessen Downregulation führen. Außerdem kann Cetuximab gezielt zytotoxische Effektorzellen des Immunsystems auf die EGFR-expressierenden Tumorzellen lenken und auf diese Weise die Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) vermitteln.

Cetuximab bindet nicht an andere Rezeptoren der HER-Familie.

Das vom Protoonkogen K-Ras (*Kirsten Rat Sarcoma 2 viral oncogene homologue*) codierte Protein spielt eine zentrale, nachgeschaltete Rolle in der Signaltransduktionskette von EGFR. In Tumoren trägt die Aktivierung von K-Ras durch EGFR zur EGFR-vermittelten gesteigerten Proliferation, zum Zellüberleben sowie zur Produktion angiogenefördernder Faktoren bei.

K-Ras ist eines der am häufigsten aktivierten Onkogene bei Krebserkrankungen des Menschen. Mutationen des K-Ras-Gens an bestimmten „Hotspots“ (insbesondere Codon 12 und 13) bewirken die konstitutive Aktivierung des K-Ras-Proteins, unabhängig von einer Signalwirkung durch EGFR.

Pharmakodynamische Wirkungen

Sowohl *in vitro* als auch *in vivo* hemmt Cetuximab die Proliferation und induziert die Apoptose EGFR-expressierender humaner Tumorzellen. *In vitro* hemmt Cetuximab die Produktion von Angiogenesefaktoren durch Tumorzellen und blockiert die endotheliale Zellmigration. *In vivo* hemmt Cetuximab die Expression von Angiogenesefaktoren durch Tumorzellen und reduziert die Neovaskularisierung und Metastasierung von Tumoren.

Immunogenität

Die Bildung humaner antichimärer Antikörper (HACA) ist eine klassenspezifische Wirkung monoklonaler chimärer Antikörper. Derzeit liegen nur begrenzte Daten zur Entwicklung von HACAs vor. Insgesamt wurden bei 3,4% der untersuchten Patienten messbare HACA-Titer festgestellt. Die Inzidenz variierte in den Zielindikationsstudien zwischen 0% und 9,8%. Zur neutralisierenden Wirkung von HACAs auf Cetuximab liegen bislang keine aussagekräftigen Erkenntnisse vor. Das Auftreten von HACA korrelierte nicht mit dem Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen oder einer anderen Nebenwirkung von Cetuximab.

Kolorektalkarzinom

Der immunhistochemische Nachweis der EGFR-Expression in Tumormaterial erfolgte mit einem diagnostischen Test (EGFR PharmDx). Ein Tumor galt als EGFR-exprimierend, wenn eine einzige gefärbte Zelle nachweisbar war. Ca. 75% der im Rahmen der klinischen Prüfungen für eine eventuelle Studienaufnahme untersuchten Patienten mit einem metastasierenden kolorektalen Karzinom hatten einen EGFR-exprimierenden Tumor und kamen daher für eine Behandlung mit Cetuximab in Frage. Für Patienten mit Tumoren, in denen sich EGFR nicht nachweisen ließ, ist die Wirksamkeit

Tabelle 1

Variable/Statistik	Population mit K-Ras-Wildtyp		Population mit K-Ras-Mutation	
	Cetuximab plus FOLFIRI (N = 316)	FOLFIRI (N = 350)	Cetuximab plus FOLFIRI (N = 214)	FOLFIRI (N = 183)
OS				
Monate, Median (95% KI)	23,5 (21,2; 26,3)	20,0 (17,4; 21,7)	16,2 (14,9; 17,9)	16,7 (14,9; 19,4)
Hazard Ratio (95% KI)	0,796 (0,670; 0,948)		1,035 (0,834; 1,284)	
p-Wert	0,0093		0,7549	
PFS				
Monate, Median (95% KI)	9,9 (9,0; 11,3)	8,4 (7,4; 9,2)	7,4 (6,1; 8,0)	7,7 (7,3; 9,2)
Hazard Ratio (95% KI)	0,696 (0,558; 0,867)		1,171 (0,987; 1,544)	
p-Wert	0,0012		0,2648	
ORR				
(%) (95% KI)	57,3 (51,6; 62,8)	39,7 (34,6; 45,1)	31,3 (25,2; 38,0)	36,1 (29,1; 43,5)
Odds Ratio (95% KI)	2,069 (1,515; 2,826)		0,822 (0,544; 1,242)	
p-Wert	<0,0001		0,3475	

KI = Konfidenzintervall, FOLFIRI = Irinotecan plus 5-Fluorouracil-Infusion, ORR = objektive Ansprech- bzw. Remissionsrate (Patienten mit Voll- oder Teilremission), OS = Gesamtüberlebenszeit, PFS = progressionsfreie Überlebenszeit

und Sicherheit von Cetuximab nicht dokumentiert.

Beim metastasierenden Kolorektalkarzinom liegt die Inzidenz von K-Ras-Mutationen im Bereich zwischen 30 und 50%. Studiendaten belegen, dass es höchst unwahrscheinlich ist, dass Patienten mit einem metastasierenden Kolorektalkarzinom und aktivierten K-Ras-Mutationen von einer Therapie mit Cetuximab oder einer Kombinationsbehandlung mit Cetuximab und einer Chemotherapie profitieren, und bei Verwendung als Zusatzbehandlung zu FOLFIRI zeige sich ein signifikant negativer Effekt auf die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS).

Cetuximab in Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie wurde in fünf randomisierten, kontrollierten klinischen Studien sowie in mehreren ergänzenden Studien untersucht. An den fünf randomisierten Studien nahmen insgesamt 3.734 Patienten mit EGFR-exprimierendem, metastasierendem Kolorektalkarzinom und einem ECOG-Performance-Status von ≤ 2 teil. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten hatte einen ECOG-Performance-Status von ≤ 1. In allen Studien wurde Cetuximab verabreicht, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben.

In vier der randomisierten, kontrollierten Studien (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 und CA225025) wurde der K-Ras-Status als prädiktiver Faktor für den Cetuximab-Behandlungserfolg ermittelt. Von 2.072 Patienten lag der K-Ras-Mutationsstatus vor. Lediglich in Studie EMR 62 202-007 war eine Analyse nicht möglich.

Cetuximab wurde darüber hinaus in Kombination mit einer Chemotherapie in einer präferenzierten randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie (COIN: COntinuous chemotherapy plus cetuximab or Intermittent chemotherapy) untersucht. Die EGFR-Expression stellte in dieser Studie kein Einschlusskriterium dar. Tumoren von etwa

81% der Patienten wurden retrospektiv auf K-Ras-Expression untersucht.

Cetuximab in Kombination mit Chemotherapie

- EMR 62 202-013: In dieser randomisierten Studie bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom ohne Vorbehandlung der metastasierenden Erkrankung wurde die Kombination von Cetuximab und Irinotecan plus 5-Fluorouracil-Folsäure-Infusionen (FOLFIRI) (599 Patienten) mit der entsprechenden Chemotherapie allein (599 Patienten) verglichen. Innerhalb der für den K-Ras-Status auswertbaren Patientengruppe betrug der Anteil der Patienten mit K-Ras-Wildtyp-Tumoren 63%.

Die in dieser klinischen Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit sind in der Tabelle 1 oben zusammengefasst.

- EMR 62 202-047: In dieser randomisierten Studie bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom ohne Vorbehandlung der metastasierenden Erkrankung wurde die Kombination von Cetuximab und Oxaliplatin plus 5-Fluorouracil-Folsäure-Dauerinfusionen (FOLFOX4) (166 Patienten) mit der entsprechenden Chemotherapie allein (166 Patienten) verglichen. Innerhalb der für den K-Ras-Status auswertbaren Patientengruppe betrug der Anteil der Patienten mit K-Ras-Wildtyp-Tumoren 57%.

Die in dieser klinischen Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit sind in der Tabelle 2 auf Seite 5 zusammengefasst.

Im Besonderen wurde in der Population mit K-Ras-Mutation ein negativer Effekt der zusätzlichen Cetuximab-Therapie beobachtet.

- COIN: In dieser offenen, 3-armigen, randomisierten Studie an 2.445 Patienten mit inoperablem metastasierendem oder lokoregionärem Kolorektalkarzinom ohne Vorbehandlung der metastasierenden



Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung

Tabelle 2

Variable/Statistik	Population mit K-Ras-Wildtyp		Population mit K-Ras-Mutation	
	Cetuximab plus FOLFOX4 (N = 82)	FOLFOX4 (N = 97)	Cetuximab plus FOLFOX4 (N = 77)	FOLFOX4 (N = 59)
OS				
Monate, Median (95% KI)	22,8 (19,3; 25,9)	18,5 (16,4; 22,6)	13,4 (10,5; 17,7)	17,5 (14,7; 24,8)
Hazard Ratio (95% KI)	0,856 (0,589; 1,219)		1,290 (0,873; 1,906)	
p-Wert	0,3854		0,2004	
PFS				
Monate, Median (95% KI)	8,3 (7,2; 12,0)	7,2 (5,6; 7,4)	5,5 (4,0; 7,3)	8,6 (6,5; 9,4)
Hazard Ratio (95% KI)	0,567 (0,375; 0,856)		1,720 (1,104; 2,679)	
p-Wert	0,0054		0,0153	
ORR				
%	57,3	34,0	33,8	52,5
(95% KI)	(45,9; 68,2)	(24,7; 44,3)	(23,4; 45,5)	(39,1; 65,7)
Odds Ratio (95% KI)	2,551 (1,380; 4,717)		0,459 (0,228; 0,924)	
p-Wert	0,0027		0,0290	

KI = Konfidenzintervall, FOLFOX4 = Oxaliplatin plus 5-FU/FA-Dauerinfusion, ORR = objektive Ansprech- bzw. Remissionsrate (Patienten mit Voll- oder Teilremission), OS = Gesamtüberlebenszeit, PFS = progressionsfreie Überlebenszeit

Tabelle 3

Variable/Statistik	Population mit K-Ras-Wildtyp		Population mit K-Ras-Mutation	
	Cetuximab plus OxMdG (N = 117)	OxMdG (N = 127)	Cetuximab plus OxMdG (N = 101)	OxMdG (N = 78)
OS				
Monate, Median (95% KI)	16,3 (10,3; 32,2)	18,2 (9,8; 27,5)	13,1 (8,0; 23,9)	14,8 (9,5; 22,6)
Hazard Ratio (95% KI)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
p-Wert	0,617		0,931	
PFS				
Monate, Median (95% KI)	9,0 (5,8; 15,5)	9,2 (5,8; 12,7)	6,8 (5,0; 10,7)	8,5 (3,4; 10,8)
Hazard Ratio (95% KI)	0,77 (0,59; 1,01)		1,06 (0,77; 1,41)	
p-Wert	0,056		0,78	
Beste Gesamtansprechrate				
%	66	59	47	51
(95% KI)	(58; 76)	(50; 66)	(37; 57)	(40; 63)
Odds Ratio (95% KI)	1,44 (0,85; 2,43)		0,63 (0,46; 1,49)	
p-Wert	0,171		0,529	

KI = Konfidenzintervall, OxMdG = Oxaliplatin plus 5-FU/FA-Infusionen, OS = Gesamtüberlebenszeit, PFS = progressionsfreie Überlebenszeit

Erkrankung, wurde die Kombination von Cetuximab und Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine (5-Fluorouracil-/Folinsäure-Infusionen [OxMdG] oder Capecitabin [XELOX]) mit der entsprechenden Chemotherapie allein verglichen. Im dritten experimentellen Arm wurde ein intermittierendes OxMdG- oder XELOX-Regime ohne Cetuximab angewendet. Die Daten für das XELOX-Regime und den dritten experimentellen Arm sind nicht aufgeführt.

Tumorproben von etwa 81% der Patienten wurden retrospektiv auf K-Ras-Expression untersucht; 59% davon erwiesen sich als K-Ras-Wildtyp. Davon erhielten 362 Patienten Cetuximab und Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine (117 Patienten OxMdG und 245 Patienten XELOX)

und 367 Patienten erhielten Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine allein (127 Patienten OxMdG und 240 Patienten XELOX). Von der Population mit K-Ras-Mutation erhielten 297 Cetuximab und Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine (101 Patienten OxMdG und 196 Patienten XELOX) und 268 Patienten erhielten Oxaliplatin plus Fluoropyrimidine allein (78 Patienten OxMdG und 190 Patienten XELOX).

Die in dieser Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit des OxMdG-Regimes sind in der Tabelle 3 oben zusammengefasst.

Bei den zeitbezogenen Endpunkten konnten für Patienten, die Cetuximab in Kombination mit dem XELOX-Regime erhielten, keine Trends aufgezeigt wer-

den, die auf einen klinischen Nutzen hindeuten würden.

Hauptsächlich infolge einer größeren Häufigkeit von Darhö in den Cetuximab-Armen kam es zu signifikanten Dosisminderungen und Aufschüben der Capecitabin- bzw. Oxaliplatin-Verabreichung. Darüber hinaus erhielten signifikant weniger mit Cetuximab behandelte Patienten eine Zweitlinientherapie.

- CA225006: In dieser randomisierten Studie bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, die initial bereits eine Kombinationstherapie aus Oxaliplatin plus Fluoropyrimidin gegen die metastasierende Erkrankung erhalten hatten, wurde die Kombination von Cetuximab und Irinotecan (648 Patienten) mit der Irinotecan-Monotherapie (650 Patienten) verglichen. Nach Krankheitsprogression wurde bei 50% der Patienten aus der Irinotecan-Monotherapiegruppe eine spezifisch gegen den EGFR gerichtete Therapie eingeleitet.

In der Gesamtpopulation wurden unabhängig vom K-Ras-Status für Cetuximab plus Irinotecan (648 Patienten) im Vergleich zur Irinotecan-Monotherapie (650 Patienten) folgende Ergebnisse berichtet: Median der Gesamtüberlebenszeit (OS) 10,71 vs. 9,99 Monate (HR 0,96); Median der progressionsfreien Überlebenszeit (PFS) 4,0 vs. 2,6 Monate (HR 0,69); objektive Ansprechrate (ORR) 36,4% vs. 4,2%.

Im Hinblick auf den K-Ras-Status standen lediglich von 23% der Patienten (300 von 1.298) Tumorproben zur Verfügung. In der auf den K-Ras-Status hin ausgewerteten Population wiesen 64% der Patienten (190) K-Ras-Wildtyp-Tumoren und 108 Patienten K-Ras-Mutationen auf. Auf der Grundlage dieser Daten, und da keine unabhängige Auswertung der Bildgebungsdaten erfolgt ist, werden die Ergebnisse im Hinblick auf den Mutationsstatus als nicht interpretierbar angesehen.

- EMR 62 202-007: In dieser randomisierten Studie bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, die als letzte Therapie vor Studienbeginn eine Irinotecan-haltige Chemotherapie gegen die metastasierende Erkrankung erhalten hatten und darauf nicht mehr ansprachen, wurde die Kombination von Cetuximab und Irinotecan (218 Patienten) mit der Cetuximab-Monotherapie (111 Patienten) verglichen.

Die Kombination von Cetuximab und Irinotecan verringerte im Vergleich zu Cetuximab allein das Gesamt-Progressionsrisiko um 49% und bewirkte eine signifikante Steigerung der objektiven Ansprechrate. Hinsichtlich der Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit wurde in der randomisierten Studie keine statistische Signifikanz erreicht; allerdings erhielten im weiteren Behandlungsverlauf knapp 50% der Patienten aus dem Cetuximab-Monotherapiearm nach einer Krankheitsprogression noch eine Kombinationstherapie aus Cetuximab und Irinotecan, was die Gesamtüberlebenszeit beeinflussen könnte.

Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung



Cetuximab in Monotherapie

- CA225025: In dieser randomisierten Studie wurde bei Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, die zuvor bereits Oxaliplatin-, Irinotecan- und Fluoropyrimidin-haltige Therapieempirien gegen die metastasierende Erkrankung erhalten hatten, die Gabe von Cetuximab in Monotherapie zusätzlich zu optimalen unterstützenden Maßnahmen (Best Supportive Care, BSC) (287 Patienten) mit den optimalen unterstützenden Maßnahmen allein (265 Patienten) verglichen. Innerhalb der hinsichtlich des K-Ras-Status auswertbaren Patientengruppe betrug der Anteil der Patienten mit K-Ras-Wildtyp-Tumoren 58%.

Die in dieser klinischen Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit sind in der Tabelle 4 rechts zusammengefasst.

Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich

Ein immunhistochemischer Nachweis der EGFR-Expression erfolgte nicht, da mehr als 90% der Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich EGFR-exprimierende Tumore aufwiesen.

Cetuximab in Kombination mit einer Strahlentherapie für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung

- EMR 62 202-006: In dieser randomisierten Studie wurde bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich die Kombination von Cetuximab und einer Strahlentherapie (211 Patienten) verglichen mit einer alleinigen Strahlentherapie (213 Patienten). Die Behandlung mit Cetuximab wurde eine Woche vor der Bestrahlung begonnen und bis zum Ende des Bestrahlungszeitraumes in der in Abschnitt 4.2 beschriebenen Dosierung verabreicht.

Die in dieser klinischen Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

Patienten mit einer guten Prognose, angezeigt durch Tumor-Klassifizierung, Karnofsky Performance Status (KPS) und Alter, hatten einen stärker ausgeprägten Vorteil, wenn Cetuximab zusätzlich zur Bestrahlung angewendet wurde. Kein klinischer Vorteil konnte für Patienten ≥ 65 Jahre mit einem KPS ≤ 80 gezeigt werden.

Die Anwendung von Cetuximab in Kombination mit einer Chemo-Strahlentherapie wurde bislang nicht ausreichend untersucht. Daher wurde das Nutzen/Risiko-Verhältnis für diese Kombination bisher nicht ermittelt.

Cetuximab in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie für eine rezidivierende und/oder metastasierende Erkrankung

- EMR 62 202-002: In dieser randomisierten Studie wurde, bei chemotherapeutisch nicht-vorbehandelten Patienten mit rezidivierendem und/oder metastasierendem Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich, die Kombination von Cetuximab und Cisplatin oder Carbo-

Tabelle 4

Variable/Statistik	Population mit K-Ras-Wildtyp		Population mit K-Ras-Mutation	
	Cetuximab plus BSC (N = 117)	BSC (N = 113)	Cetuximab plus BSC (N = 81)	BSC (N = 83)
OS				
Monate, Median (95% KI)	9,5 (7,7; 10,3)	4,8 (4,2; 5,5)	4,5 (3,8; 5,0)	4,6 (3,8; 5,5)
Hazard Ratio (95% KI)	0,652 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
p-Wert	<0,0001			
PFS				
Monate, Median (95% KI)	3,7 (3,1; 5,1)	1,9 (1,8; 2,0)	1,8 (1,7; 1,8)	1,8 (1,7; 1,8)
Hazard Ratio (95% KI)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
p-Wert	<0,0001			
ORR				
%, (95% KI)	12,8 (7,4; 20,3)	0 (-)	1,2 (0,0; 6,7)	0 (-)
p-Wert	<0,001			

BSC = optimale unterstützende Maßnahmen, KI = Konfidenzintervall, ORR = objektive Ansprech- bzw. Remissionsrate (Patienten mit Voll- oder Teilremission), OS = Gesamtüberlebenszeit, PFS = progressionsfreie Überlebenszeit

Tabelle 5

Variable/Statistik	Bestrahlung plus Cetuximab (N = 211)		Bestrahlung alleine (N = 213)	
Lokoregionäre Kontrolle				
Monate, Median (95% KI)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
Hazard Ratio (95% KI)			0,68 (0,52; 0,89)	
p-Wert			0,005	
OS				
Monate, Median (95% KI)	49,0	(32,8; 69,5+)	29,3	(20,6; 41,4)
Hazard Ratio (95% KI)			0,73 (0,56; 0,95)	
p-Wert			0,018	
Mediane Nachbeobachtungsdauer, Monate	60,0		60,1	
1-Jahres-Überlebensrate, % (95% KI)	77,6	(71,4; 82,7)	73,8	(67,3; 79,2)
2-Jahres-Überlebensrate, % (95% KI)	62,2	(55,2; 68,4)	55,2	(48,2; 61,7)
3-Jahres-Überlebensrate, % (95% KI)	54,7	(47,7; 61,2)	45,2	(38,3; 51,8)
5-Jahres-Überlebensrate, % (95% KI)	45,6	(36,5; 52,4)	36,4	(29,7; 43,1)

KI = Konfidenzintervall, OS = Gesamtüberlebenszeit, ein „+“ bedeutet, dass die Obergrenze bei Beendigung nicht erreicht worden war.

platin plus 5-Fluorouracil-Infusionen (222 Patienten) verglichen mit der entsprechenden Chemotherapie allein (220 Patienten). Die Behandlung im Cetuximab-Arm bestand aus bis zu 6 Zyklen einer platin-basierten Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab, gefolgt von Cetuximab als Erhaltungstherapie bis zur Progression der Erkrankung.

Die in dieser klinischen Studie erhobenen Daten zur Wirksamkeit sind in der Tabelle 6 auf Seite 7 zusammengefasst.

Patienten mit einer guten Prognose, angezeigt durch Tumor-Klassifizierung, Karnofsky Performance Status (KPS) und Alter, hatten einen stärker ausgeprägten Vorteil, wenn Cetuximab zusätzlich zu einer platin-basierten Chemotherapie angewendet wurde. Im Gegensatz zur progressionsfreien Überlebenszeit konnte für die Gesamtüberlebenszeit kein Vorteil

für Patienten ≥ 65 Jahre mit einem KPS ≤ 80 gezeigt werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cetuximab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in folgenden Anwendungsgebieten gewährt: Adenokarzinom des Kolons und Rektums und Epithelkarzinome des Oropharynx, des Larynx oder der Nase (ausgenommen Nasopharynxkarzinom oder Lymphopthelom, siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Cetuximab wurde im Rahmen klinischer Prüfungen sowohl bei monotherapeutischer Anwendung als auch bei Kombination mit Chemo- oder Strahlentherapie untersucht. Dabei zeigte Cetuximab



Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung

Tabelle 6

Variable/Statistik	Cetuximab plus CTX (N = 222)	CTX (N = 220)
OS		
Monate, Median (95% KI)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
Hazard Ratio (95% KI)	0,737 (0,644; 0,896)	
p-Wert	0,0362	
PFS		
Monate, Median (95% KI)	5,8 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
Hazard Ratio (95% KI)	0,536 (0,431; 0,672)	
p-Wert	<0,0001	
ORR		
% (95% KI)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
p-Wert	0,0001	

KI = Konfidenzintervall, CTX = Platin-basierte Chemotherapie, ORR = objektive Ansprech- bzw. Remissionsrate, OS = Gesamtüberlebenszeit, PFS = progressionsfreie Überlebenszeit

bei einmal wöchentlicher intravenöser Infusion in Dosen von 5–500 mg/m² Körperoberfläche eine dosisabhängige Kinetik.

Bei Verabreichung von Cetuximab in einer Initialdosis von 400 mg/m² Körperoberfläche entsprach das mittlere Verteilungsvolumen in etwa dem Intravasatraum (2,9 l/m², Streubreite 1,5–6,2 l/m²). Die C_{max} lag im Mittel (± Standardabweichung) bei 185 ± 55 Mikrogramm pro ml. Die mittlere Clearance betrug 0,022 l/h pro m² Körperoberfläche. Cetuximab hat eine lange Eliminationshalbwertszeit von 70–100 Stunden bei Verabreichung der Zieldosis.

Steady-State-Serumkonzentrationen wurden nach dreiwöchiger Cetuximab-Monotherapie erreicht. Die C_{max} lag in der 3. Woche bei durchschnittlich 155,8 Mikrogramm pro ml und in der 8. Woche bei 151,6 Mikrogramm pro ml, während die entsprechenden C_{min}-Werte 41,3 bzw. 55,4 Mikrogramm pro ml betrugen. In einer Studie, in der Cetuximab in Kombination mit Irinotecan geprüft wurde, lag der mittlere Talspiegel von Cetuximab in der 12. Woche bei 50,0 Mikrogramm pro ml und in der 36. Woche bei 49,4 Mikrogramm pro ml.

Es wurden verschiedene Stoffwechselwege beschrieben, die an der Metabolisierung von Antikörpern beteiligt sein können. Allen gemein ist der Abbau des Antikörpers im Organismus in kleinere Moleküle, also in kleine Peptide oder Aminosäuren.

Pharmakokinetik in speziellen Patientengruppen

In einer gepoolten Auswertung aller bisher mit Cetuximab durchgeführten klinischen Prüfungen hat sich gezeigt, dass die kinetischen Kenngrößen von Cetuximab von den Faktoren Rasse, Alter, Geschlecht, Nieren- und Leberstatus nicht beeinflusst werden.

Bisher wurden nur Patienten mit ausreichender Nieren- und Leberfunktion untersucht (Serumkreatinin ≤ das 1,5fache, Serumtransaminasen ≤ das 1,5fache und Serumalbumin ≤ das 1,5fache des oberen Normalwerts).

Kinder und Jugendliche

In einer Phase-I-Studie an Kindern und Jugendlichen (1–18 Jahre) mit refraktären soliden Tumoren wurde Cetuximab in Kombination mit Irinotecan verabreicht. Die phar-

makinetischen Ergebnisse waren vergleichbar mit denen bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Dosisabhängige Hautveränderungen – ab einem Dosisniveau, das dem Gebrauch im Humanbereich entspricht – waren die Hauptbefunde der an Cynomolgusaffen durchgeführten Toxizitätsstudien (eine Studie zur chronischen Toxizität bei wiederholter Verabreichung und eine Studie zur embryonalen und fetalen Entwicklung).

Eine Toxizitätsstudie zur embryonalen und fetalen Entwicklung an Cynomolgusaffen ergab keine Anzeichen für Teratogenität. Jedoch war ein dosisabhängiger Anstieg der Abortrate zu beobachten.

Präklinische Daten zur Genotoxizität und zur lokalen Verträglichkeit einschließlich des unbeabsichtigten Gebrauchs über nicht vorgesehene Verabreichungswege ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Zum krebserregenden Potenzial von Cetuximab sowie zur Abklärung einer eventuellen Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fertilität durch die Substanz wurden keine formalen Tierstudien durchgeführt.

Es wurden keine Toxizitätsstudien mit der Kombination von Cetuximab und Chemotherapeutika durchgeführt.

Zum Einfluss von Cetuximab auf die Wundheilung liegen keine präklinischen Daten vor. In präklinischen Wundheilungsmodellen verzögerte die Gabe von EGFR-selektiven Tyrosinkinaseinhibitoren jedoch die Wundheilung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Glycin
Polysorbit 80
Citronensäure-Monohydrat
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Bei 25 °C ist die chemische und physikalische Stabilität der angebrochenen Erbitux 5 mg/ml Infusionslösung über 48 Stunden belegt, wenn die Lösung, wie in Abschnitt 6.6 beschrieben, zubereitet wurde.

Erbitux enthält weder ein antimikrobiell wirksames Konservierungsmittel noch ein Bakterienstamm. Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten soll das Produkt direkt nach Anbruch verwendet werden. Wird das Produkt nicht sofort verwendet, so obliegen die Lagerzeiten und -bedingungen der angebrochenen Lösung der Verantwortung des Anwenders. In der Regel soll ein Zeitraum von 24 Stunden bei 2–8 °C nicht überschritten werden, sofern das Produkt nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen geöffnet wurde.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20 ml oder 100 ml Lösung in Durchstechflaschen aus Glas Typ 1 mit Stopfen aus Halogenbutylgummi und Aluminium/Polypropylen-Siegel.

Eine Durchstechflasche pro Packung.

Es werden möglicherweise nicht alle Größen der Durchstechflaschen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Verabreichung von Erbitux kann entweder als Tropfinfusion, mit einer Infusionspumpe oder einem Perfusor erfolgen. Für die Infusion von Erbitux ist ein separates Infusionsset zu verwenden, und der Infusionsschlauch ist am Ende der Infusion mit steriler 0,9%iger Kochsalzlösung (9 mg/ml) zu spülen.

Erbitux 5 mg/ml ist mit folgenden Materialien kompatibel:

- Infusionsbeutel aus Polyethylen (PE), Ethylvinylacetat (EVA) oder Polyvinylchlorid (PVC).
- Infusionssets aus Polyethylen (PE), Polyurethan (PU), Ethylvinylacetat (EVA), Polylactid-Thermoplast (TP) oder Polyvinylchlorid (PVC).
- Spritzen aus Polypropylen (PP) für einen Perfusor.

Bei der Vorbereitung der Infusion ist auf aseptische Bedingungen zu achten.

Die Erbitux 5 mg/ml Infusionslösung ist wie folgt vorzubereiten:

- Für die Verabreichung mittels Infusionspumpe oder Tropfinfusion (vermischt mit steriler 0,9%iger Kochsalzlösung [9 mg Natriumchlorid/ml]): Einen Infusionsbeutel mit steriler 0,9%iger Kochsalzlösung (9 mg Natriumchlorid/ml) in geeigneter Größe wählen und das benötigte Volumen Erbitux berechnen. Ein adäquates Volumen der Kochsalzlösung mittels ei-

Erbix[®] 5 mg/ml Infusionslösung

ner geeigneten sterilen Spritze mit passender Kanüle aus dem Infusionsbeutel entnehmen. Auf eine geeignete sterile Spritze eine passende Kanüle aufsetzen. Die benötigte Menge Erbix aus der Durchstechflasche aufziehen. Erbix in den vorbereiteten Infusionsbeutel geben. Diesen Vorgang wiederholen, bis das errechnete Volumen erreicht ist. Die Infusionsleitung anschließen und vor dem Start der Infusion mit dem verdünnten Erbix spülen. Mittels Tropfinfusion oder Infusionspumpe verabreichen. Die Einstellung bzw. Regulierung der Infusionsgeschwindigkeit erfolgt wie in Abschnitt 4.2 erläutert.

- Für die Verabreichung mittels Infusionspumpe oder Tropfinfusion (unverdünnt): Das benötigte Volumen Erbix berechnen. Auf eine geeignete sterile Spritze (min. 50 ml) eine passende Kanüle aufsetzen. Die benötigte Menge Erbix aus der Durchstechflasche aufziehen. Erbix in einen sterilen, luftleeren Behälter oder Infusionsbeutel geben. Diesen Vorgang wiederholen, bis das errechnete Volumen erreicht ist. Die Infusionsleitung anschließen und vor dem Start der Infusion mit Erbix spülen. Die Einstellung bzw. Regulierung der Infusionsgeschwindigkeit erfolgt wie in Abschnitt 4.2 erläutert.
- Für die Verabreichung mittels Perfusor: Das benötigte Volumen Erbix berechnen. Auf eine geeignete sterile Spritze eine passende Kanüle aufsetzen. Die benötigte Menge Erbix aus der Durchstechflasche aufziehen. Die Kanüle entfernen und die Spritze in den Perfusor einsetzen. Anschließend die Infusionsleitung an die Spritze anschließen und die Infusionsgeschwindigkeit wie in Abschnitt 4.2 beschrieben einstellen bzw. regulieren. Infusionsschlauch mit Erbix oder steriler 0,9%iger Kochsalzlösung (9 mg Natriumchlorid/ml) spülen und Infusion starten. Diesen Vorgang gegebenenfalls so lange wiederholen, bis das berechnete Volumen infundiert ist.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck KGaA
64271 Darmstadt
Deutschland

8. ZULASSUNGNUMMERN

EU/1/04/281/003
EU/1/04/281/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29/06/2004
Datum der Verlängerung der Zulassung:
29/06/2009

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2013

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

W 822597

Zentrale Anforderung an:

Rose Listo Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10531 Berlin

08840-1713 – Erbix 5 mg/ml Infusionslösung – n

AMGEN**Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml des Konzentrates enthält 20 mg Panitumumab.

Jede Durchstechflasche enthält entweder 100 mg Panitumumab in 5 ml, 200 mg Panitumumab in 10 ml oder 400 mg Panitumumab in 20 ml.

Die endgültige Konzentration von Panitumumab darf 10 mg/ml nicht überschreiten, wenn es, wie in Abschnitt 6.6 beschrieben, verdünnt wurde.

Panitumumab ist ein voll humaner monoklonaler IgG₁-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugerzellelinie (CHO) hergestellt wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jeder ml des Konzentrates enthält 0,150 mmol Natrium, was 3,45 mg Natrium entspricht.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Farblose Lösung, die durchscheinende bis weiße, sichtbar amorphe, proteinöse Panitumumab-Partikel enthalten kann.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Vectibix ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC, metastatic colorectal cancer) mit Wildtyp-KRAS.

- in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX,
- in der Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie erhalten haben (ausgenommen Irinotecan),
- als Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapieregimen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Vectibix sollte unter der Aufsicht eines Arztes erfolgen, der in der Durchführung von Tumorthérapien erfahren ist. Der Nachweis des Wildtyp-KRAS-Status ist vor Beginn der Behandlung mit Vectibix erforderlich. Der KRAS-Mutationsstatus sollte durch ein erfahrenes Labor mittels einer validierten Test-Methode bestimmt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Vectibix beträgt 6 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen. Vectibix muss vor der Infusion mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke auf eine Endkonzentration, die 10 mg/ml nicht überschreitet, ver-

dünnt werden (Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6).

Dosisanpassungen von Vectibix können in Fällen schwerer (≥ Grad 3) Hautreaktionen erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vectibix wurden nicht bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion untersucht.

Es liegen keine klinischen Daten vor, die Dosisanpassungen bei älteren Patienten unterstützen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vectibix bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Anwendung von Vectibix erfolgt als intravenöse Infusion durch einen peripheren Venen- oder Verweilkatheter mittels Infusionspumpe und unter Verwendung eines In-Line-Filters mit einer Porengröße von 0,2 oder 0,22 Mikrometern und niedriger Protein-Bindungskapazität. Die empfohlene Infusionsdauer beträgt ungefähr 60 Minuten. Wenn die erste Infusion toleriert wird, können nachfolgende Infusionen über 30 bis 60 Minuten gegeben werden. Bei Dosierungen über 1000 mg muss die Infusionsdauer ungefähr 90 Minuten betragen (Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6).

Die Infusionsschläuche müssen vor und nach der Anwendung von Vectibix mit Natriumchlorid-Lösung durchgespült werden, um eine Vermischung mit anderen Arzneimitteln oder intravenösen Lösungen zu vermeiden.

In Fällen von Infusionsreaktionen kann eine Reduktion der Infusionsrate von Vectibix erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Vectibix darf nicht als intravenöse Kurz- bzw. Bolus-Infusion angewendet werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Patienten mit einer Vorgeschichte schwerer oder lebensbedrohlicher Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in

Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit einer interstiellen Pneumonie oder Lungenfibrose (siehe Abschnitt 4.4).

Die Kombination von Vectibix mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie ist bei Patienten mit KRAS-mutiertem mCRC oder bei unbekanntem KRAS-mCRC-Status kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Hautreaktionen und Weichteiltoxizität**

Hautreaktionen, eine pharmakologische Wirkung, die bei epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Inhibitoren beobachtet wurde, treten bei nahezu allen mit Vectibix behandelten Patienten (ungefähr 90%) auf. Schwere (Grad 3, NCI-CTC) Hautreaktionen wurden bei 34% und lebensbedrohliche (Grad 4, NCI-CTC) Hautreaktionen bei < 1% der Patienten berichtet, die Vectibix in Kombination mit Chemotherapie (n = 1536) erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Sollte ein Patient Hautreaktionen dritten Grades (CTCAE Version 4.0) oder höher entwickeln oder werden die Hautreaktionen als nicht tolerierbar eingeschätzt, wird die folgende Dosisanpassung empfohlen:

Siehe Tabelle

In klinischen Studien beobachtete man in Folge der Entwicklung schwerer Hautreaktionen (einschließlich Stomatitis) infektiöse Komplikationen einschließlich Sepsis und nekrotisierender Faszitis, in seltenen Fällen mit tödlichem Verlauf, sowie lokale Abszesse, die Inzision und Drainage erforderten. Patienten, die schwere Hautreaktionen oder eine Weichteiltoxizität entwickeln oder deren Hautreaktion sich während der Behandlung mit Vectibix verschlechtert, müssen hinsichtlich entzündlicher oder infektiöser Folgerscheinungen (einschließlich bakterieller Entzündung des Unterhautgewebes und nekrotisierender Faszitis) überwacht werden; eine adäquate Behandlung ist ggf. unverzüglich anzuleiten. Lebensbedrohliche und tödliche infektiöse Komplikationen einschließlich nekrotisierender Faszitis und Sepsis wurden bei Patienten beobachtet, die mit Vectibix behandelt wurden; im Falle von Haut- oder Weichteiltoxizitäten, die mit schweren oder lebensbedrohlichen entzündlichen oder infektiösen Komplikationen assoziiert sind, ist

Auftreten von Hautsymptom(en) ≥ Grad 3 ¹	Anwendung von Vectibix	Ergebnis	Dosisanpassung
Erstmaliges Auftreten	1 oder 2 Dosen aussetzen	verbessert (< Grad 3)	Fortsetzen der Infusion mit 100% der Anfangsdosis
		nicht beendet	Absetzen
Beim zweiten Auftreten	1 oder 2 Dosen aussetzen	verbessert (< Grad 3)	Fortsetzen der Infusion mit 80% der Anfangsdosis
		nicht beendet	Absetzen
Beim dritten Auftreten	1 oder 2 Dosen aussetzen	verbessert (< Grad 3)	Fortsetzen der Infusion mit 60% der Anfangsdosis
		nicht beendet	Absetzen
Beim vierten Auftreten	Absetzen	–	–

¹ Größer als oder gleich Grad 3 wird als schwer oder lebensbedrohlich definiert.

Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat

AMGEN

die Vectibix-Behandlung zu unterbrechen oder abbrechen.

Die Behandlung von Hautreaktionen sollte in Abhängigkeit vom Schweregrad erfolgen und kann eine Feuchtigkeitscreme, ein Sonnenschutzmittel (Sonnenschutzfaktor > 15 UVA und UVB) und eine topische Steroidsalbe (nicht stärker als 1% Hydrokortison), die auf betroffene Stellen aufgetragen werden, und/oder orale Antibiotika einschließen. Es wird ferner empfohlen, dass Patienten, die Hautausschläge/Hauttoxizitäten entwickeln, ein Sonnenschutzmittel verwenden und eine Kopfbedeckung tragen. Außerdem sollten sich diese Patienten nur sehr eingeschränkt dem Sonnenlicht aussetzen, da Sonnenlicht jegliche möglicherweise auftretende Hautreaktion verstärken kann.

Eine vorsorgliche Hautbehandlung einschließlich Feuchtigkeitscreme, Sonnenschutzmittel (Sonnenschutzfaktor > 15 UVA und UVB), topische Steroidsalbe (nicht stärker als 1% Hydrokortison) und ein orales Antibiotikum (z. B. Doxycyclin), kann bei der Behandlung von Hautreaktionen nützlich sein. Patienten sollten angeleitet werden, während der Behandlung jeden Morgen Feuchtigkeitscreme und Sonnenschutzmittel auf Gesicht, Hände, Füße, Hals, Rücken und Brust aufzutragen und während der Behandlung jeden Abend das topische Steroid auf Gesicht, Hände, Füße, Hals, Rücken und Brust aufzutragen.

Pulmonale Komplikationen

Patienten mit einer interstiellen Pneumonie oder Lungenfibrose oder entsprechender Anamnese wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. Fälle von interstieller Lungenerkrankung (ILD – interstitial lung disease) mit tödlichem als auch ohne tödlichem Ausgang wurden hauptsächlich innerhalb der japanischen Population berichtet. Im Fall von akut einsetzenden oder sich verschlechternden pulmonalen Symptomen ist die Behandlung mit Vectibix zu unterbrechen und die Symptome sind unverzüglich abzuklären. Falls eine ILD diagnostiziert wird, muss Vectibix dauerhaft abgesetzt und der Patient entsprechend behandelt werden. Bei Patienten mit einer Vorgeschichte von interstieller Pneumonie oder Lungenfibrose muss der Nutzen der Therapie mit Panitumumab sorgfältig gegen das Risiko pulmonaler Komplikationen abgewogen werden.

Elektrolystörungen

Bei einigen Patienten wurde ein zunehmend sinkender Magnesiumspiegel im Serum beobachtet, der zu einer schweren (Grad 4) Hypomagnesiämie führte. Daher sollten Patienten regelmäßig vor Beginn und bis 8 Wochen nach dem Ende der Vectibix-Behandlung hinsichtlich einer Hypomagnesiämie und einer begleitenden Hypokaliämie überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Falls erforderlich, wird eine angemessene Supplementierung mit Magnesium empfohlen.

Andere Elektrolystörungen, einschließlich Hypokaliämie, wurden ebenfalls beobachtet. Die oben erwähnte Überwachung sowie, falls erforderlich, eine Supplementierung der jeweiligen Elektrolyte wird ebenfalls empfohlen.

Infusionsreaktionen

In klinischen Studien zur Monotherapie und Kombinationstherapie beim mCRC (n = 2586) wurden bei ca. 4% der mit Vectibix behandelten Patienten Infusionsreaktionen (innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion) beobachtet, von denen < 1% schwergradig waren (Grad 3 und 4, NCI-CTC).

Nach Markteinführung wurde über schwerwiegende Infusionsreaktionen berichtet, einschließlich seltener Berichte mit tödlichem Ausgang. Wenn eine schwere oder lebensbedrohliche Reaktion während einer Infusion oder zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Infusion auftritt (z. B. Vorhandensein eines Bronchospasmus, eines Angioödems, einer Hypotonie, des Bedarfs an parenteraler Behandlung oder einer Anaphylaxe), muss Vectibix dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Bei Patienten mit milder oder mäßiger (Grad 1 und 2, CTCAE Version 4.0) Infusionsreaktion ist die Infusionsrate für die Dauer dieser Infusion zu reduzieren. Es wird empfohlen, diese niedrigere Infusionsrate für alle nachfolgenden Infusionen beizubehalten.

Es wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die mehr als 24 Stunden nach der Infusion auftraten, einschließlich eines Angioödems mit tödlichem Ausgang, welches mehr als 24 Stunden nach der Infusion auftrat. Patienten müssen über die Möglichkeit einer späten einsetzenden Infusionsreaktion informiert und angewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren, falls Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion auftreten.

Akutes Nierenversagen

Über akutes Nierenversagen wurde bei Patienten berichtet, die eine schwere Diarrhö und Dehydratation entwickelten. Patienten, die eine schwere Diarrhö entwickeln, sollten angewiesen werden, unverzüglich einen Arzt zu konsultieren.

Vectibix in Kombination mit Irinotecan, 5-Fluorouracil-Bolus und Leukovorin (IFL)-Chemotherapie

Bei Patienten, die Vectibix in Kombination mit dem IFL-Chemotherapieregime (Bolus 5-Fluorouracil (500 mg/m²), Leukovorin (20 mg/m²) und Irinotecan (125 mg/m²)) erhielten, kam es mit hoher Inzidenz zu schwerer Diarrhö (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb ist die Anwendung von Vectibix in Kombination mit IFL zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Vectibix in Kombination mit Bevacizumab und Chemotherapieregimen

In einer randomisierten, offenen, multizentrischen Studie mit 1053 Patienten wurde die Wirksamkeit von Bevacizumab und Oxiplatin- oder Irinotecan-haltigen chemotherapeutischen Regimen mit oder ohne Vectibix in der Erstlinien-Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms untersucht. Eine verkürzte progressionsfreie Überlebenszeit und vermehrte Todesfälle wurden bei den Patienten beobachtet, die Vectibix in Kombination mit Bevacizumab und Chemotherapie erhielten. Zusätzlich wurden im Behandlungsarm mit Vectibix in Kombination

mit Bevacizumab und Chemotherapie mit einer höheren Häufigkeit Lungenembolien, Infektionen (überwiegend dermatologischen Ursprungs), Diarrhöen, Elektrolytstörungen, Übelkeit, Erbrechen und Dehydratation beobachtet. Eine weitere Analyse der Wirksamkeitsdaten im Hinblick auf den KRAS-Status identifizierte keine Patienten-Subgruppe, die von der Behandlung mit Vectibix in Kombination mit Oxiplatin- oder Irinotecan-haltiger Chemotherapie und Bevacizumab profitiert. Es wurde ein Trend zu schlechterem Überleben unter Behandlung mit Vectibix in der Wildtyp-KRAS-Subgruppe der Bevacizumab- und Oxiplatin-Kohorte beobachtet. Ebenso wurde ein Trend zu schlechterem Überleben unter Behandlung mit Vectibix in der Bevacizumab- und Irinotecan-Kohorte unabhängig vom KRAS-Mutationsstatus beobachtet. Daher sollte Vectibix nicht in Kombination mit Bevacizumab enthaltender Chemotherapie angewendet werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Vectibix in Kombination mit Oxiplatin-haltiger Chemotherapie bei Patienten mit KRAS-mutiertem mCRC oder bei unbekanntem KRAS-Tumorstatus

Die Kombination von Vectibix mit Oxiplatin-haltiger Chemotherapie ist für Patienten mit KRAS-mutiertem mCRC oder bei unbekanntem KRAS-mCRC-Status kontraindiziert. In einer Phase-3-Studie (n = 1183, 656 Patienten mit Wildtyp-KRAS und 440 Patienten mit KRAS-mutierten Tumoren) wurde Panitumumab in Kombination mit einer Infusionstherapie aus 5-Fluorouracil, Leukovorin und Oxiplatin (FOLFOX) im Vergleich zur alleinigen FOLFOX-Erstlinientherapie bei mCRC untersucht. Dabei wurden ein verkürztes progressionsfreies Überleben und eine verkürzte Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit KRAS-mutierten Tumoren beobachtet, die Panitumumab und FOLFOX (n = 221) versus alleiniger FOLFOX-Therapie (n = 218) erhielten.

Der KRAS-Mutationsstatus sollte durch ein erfahrenes Labor mittels einer validierten Testmethode bestimmt werden. Bei Anwendung von Vectibix in Kombination mit FOLFOX wird empfohlen, dass der Mutationsstatus durch ein Labor bestimmt wird, welches an einem europäischen KRAS-Qualitätssicherungsprogramm teilnimmt, oder dass der Wildtyp-Status in einem weiteren Test bestätigt wird.

Augentoxizitäten

Nach Markteinführung wurde selten über schwerwiegende Fälle von Keratitis und ulzerativer Keratitis berichtet. Patienten, bei denen Anzeichen und Symptome vorliegen, die auf eine Keratitis hindeuten, wie akute oder sich verschlechternde Entzündung des Auges, Tränensekretion, Lichtempfindlichkeit, verschwommenes Sehen, Schmerzen im Auge und/oder gerötete Augen, sollten umgehend einen Augenarzt aufsuchen.

Bei Bestätigung der Diagnose einer ulzerativen Keratitis sollte die Behandlung mit Vectibix unterbrochen oder abgebrochen werden. Wenn eine Keratitis diagnostiziert wurde, sollten der Nutzen und die Risiken einer Weiterbehandlung sorgfältig abgewogen werden.

Vectibix sollte bei Patienten mit einer Vorgeschiebe von Keratitis, ulzerativer Keratitis oder schwerer Form eines trockenen Auges mit Vorsicht angewendet werden. Die Verwendung von Kontaktlinsen ist auch ein Risikofaktor für Keratitis und Ulzeration.

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2, die mit Vectibix in Kombination mit Chemotherapie behandelt werden

Eine Risiko-Nutzen-Abschätzung wird bei Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 vor Beginn einer Behandlung mit Vectibix in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des mCRC empfohlen. Es zeigte sich kein positives Risiko-Nutzen-Verhältnis bei Patienten mit ECOG-Performance-Status 2 (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre), die mit Vectibix als Monotherapie behandelt wurden, wurden hinsichtlich der Sicherheit oder Wirksamkeit im Allgemeinen keine Unterschiede beobachtet. Jedoch wurde bei älteren Patienten, die mit Vectibix in Kombination mit FOLFIRI- oder FOLFOX-Chemotherapie behandelt wurden, eine erhöhte Anzahl von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Dieses Arzneimittel enthält 0,150 mmol Natrium (das entspricht 3,45 mg Natrium) pro ml des Konzentrates. Dies ist bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarme/hochsalzarme) Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Daten aus einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Vectibix und Irinotecan bei Patienten mit mCRC deuten darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Irinotecan und seinem aktiven Metaboliten SN-38 nicht verändert werden, wenn die Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden. Ergebnisse eines studienübergreifenden Vergleichs deuten darauf hin, dass Irinotecan-haltige Regime (IFL oder FOLFIRI) keinen Effekt auf die Pharmakokinetik von Pantumumab haben.

Vectibix sollte nicht in Kombination mit einer IFL-Chemotherapie oder Bevacizumab-haltiger Chemotherapie angewendet werden. Eine hohe Inzidenz schwerer Diarrhöen wurde beobachtet, wenn Pantumumab in Kombination mit einer IFL-Therapie angewendet wurde (siehe Abschnitt 4.4). Eine erhöhte Toxizität und vermehrte Todesfälle wurden beobachtet, wenn Pantumumab mit Bevacizumab und Chemotherapie kombiniert wurde (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Die Kombination von Vectibix mit Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie ist bei Patienten mit KRAS-mutiertem mCRC oder mit unbekanntem KRAS-mCRC-Status kontraindiziert. In einer klinischen Studie wurden ein verkürztes progressionsfreies Überleben und eine verkürzte Gesamtüberlebenszeit bei Patienten mit KRAS-mutierten Tumoren beobachtet, die Pantumumab und FOLFOX erhielten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine hinreichenden Daten zur Anwendung von Vectibix bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Der EGFR spielt bei der Steuerung der pränatalen Entwicklung eine Rolle und kann für die normale Organogenese, Proliferation und Differenzierung des sich entwickelnden Embryos wesentlich sein. Deshalb hat Vectibix das Potential, den Fötus zu schädigen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird.

Es ist bekannt, dass menschliches IgG die Plazentaschranke passiert; daher könnte Pantumumab von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Vectibix und über einen Zeitraum von 2 Monaten nach der letzten Dosis einen zuverlässigen Konzeptionschutz verwenden. Wird Vectibix während der Schwangerschaft angewendet oder wird die Patientin während der Behandlung mit diesem Arzneimittel schwanger, so ist sie über das Risiko einer möglichen Fehlgeburt oder die potentielle Gefahr für den Fötus zu informieren.

Frauen, die während der Vectibix-Behandlung schwanger werden, sollen angehalten werden, am Schwangerschaftsbeobachtungsprogramm von Amgen teilzunehmen. Kontaktinformationen befinden sich im Abschnitt 6 der Packungsbeilage unter „Inhalt der Packung und weitere Informationen“.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pantumumab in die Muttermilch übertritt. Da menschliches IgG in die Muttermilch sezerniert wird, könnte auch Pantumumab sezerniert werden. Die Wahrscheinlichkeit einer Resorption und einer Schädigung des Kindes nach Aufnahme über die Nahrung ist unbekannt. Es wird empfohlen, dass Frauen während der Therapie mit Vectibix und über einen Zeitraum von 2 Monaten nach der letzten Dosis nicht stillen.

Frauen, die während der Vectibix-Behandlung stillen, sollen angehalten werden, am Beobachtungsprogramm zur Anwendung in der Stillzeit von Amgen teilzunehmen. Kontaktinformationen befinden sich im Abschnitt 6 der Packungsbeilage unter „Inhalt der Packung und weitere Informationen“.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien zeigten einen reversiblen Effekt auf den Menstruationszyklus und eine verminderte weibliche Fruchtbarkeit bei Affen (siehe Abschnitt 5.3). Pantumumab könnte daher die Fähigkeit von Frauen, schwanger zu werden, beeinflussen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Falls Patienten Symptome im Zusammenhang mit der Behandlung zeigen, die ihr Sehvermögen und/oder ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinflussen, wird empfohlen, dass sie kein Kraftfahrzeug

führen oder Maschinen bedienen, bis diese Symptome nachlassen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Basierend auf einer Analyse aller mCRC-Patienten aus klinischen Studien, die Vectibix als Monotherapie und in Kombination mit Chemotherapie erhalten haben (n = 2588), waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen Hautreaktionen, die bei 99% der Patienten auftraten. Diese Reaktionen stehen mit den pharmakologischen Wirkungen von Vectibix im Zusammenhang und waren in der Mehrheit der Fälle leicht bis mäßig. 29% der Fälle waren schwer (Grad 3, NCI-CTC) und < 1% waren lebensbedrohlich (Grad 4, NCI-CTC). Zur klinischen Behandlung von Hautreaktionen, einschließlich Empfehlungen zur Dosisanpassung, siehe Abschnitt 4.4.

Sehr häufig berichtete unerwünschte Wirkungen, die bei ≥ 20% der Patienten auftraten, waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Diarrhö (50%), Übelkeit (41%), Erbrechen (27%)), Konstitution (23%) und abdominale Schmerzen (23%), allgemeine Erkrankungen (Fatigue (37%), Pyrexie (20%)), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Anorexie (27%)), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Paronychie (20%)) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Hautausschlag (45%)), akneiforme Dermatitis (39%), Pruritus (35%), Erythem (30%) und trockene Haut (22%).

Liste der unerwünschten Wirkungen in Tabellenform

Die Daten in der Tabelle auf Seite 4 beschreiben die unerwünschten Wirkungen, die in klinischen Studien bei Patienten mit mCRC berichtet wurden, die Pantumumab als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie (n = 2588) erhielten und aus dem Spontanberichtsweisen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Das Sicherheitsprofil von Vectibix in Kombination mit Chemotherapie bestand aus den berichteten unerwünschten Wirkungen von Vectibix (als Monotherapie) und den Toxizitäten der begleitenden Chemotherapie-Regime. Es wurden keine neuen Toxizitäten oder eine Verschlechterung von vormals festgestellten Toxizitäten über die erwarteten zusätzlichen Wirkungen hinaus beobachtet. Hautreaktionen waren die am häufigsten auftretenden unerwünschten Wirkungen bei Patienten, die Pantumumab in Kombination mit Chemotherapie erhielten. Andere Toxizitäten, die im Vergleich zur Monotherapie mit einer größeren Häufigkeit beobachtet wurden, schlossen Hypomagnesiämie, Diarrhö und Stomatitis mit ein. Diese Toxizitäten führten selten zum Aussetzen der Behandlung mit Vectibix oder der Chemotherapie.

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Wenn von Diarrhö berichtet wurde, war diese überwiegend leicht oder mäßig im

Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat



Systemorganklassen gemäß MedDRA	Unerwünschte Wirkungen				
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Häufigkeit nicht bekannt*
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Paronychie ¹	Einger Hautausschlag Bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes/ Follikulitis Örtlich begrenzte Infek- tion	Augenentzündung Infektion des Augenlides		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	Leukopenie			
Erkrankungen des Immun- systems		Überempfindlichkeit ¹		Anaphylaktische Reaktion ¹	
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	Hypokaliämie Anorexie Hypomagnesiämie	Hypokaliämie Dehydratation Hyperglykämie Hypophosphatämie			
Psychiatrische Erkrankungen	Insomnie	Angstgefühl			
Erkrankungen des Nerven- systems		Kopfschmerzen Schwindel			
Augenerkrankungen	Konjunktivitis	Blepharitis Wimpernwachstum Verstärkte Tränensekre- tion Okuläre Hyperämie Trockenes Auge Augenpruritus Irritation des Auges	Irritation des Au- genlides Keratitis ¹	Ulzerative Keratitis ¹	
Herzerkrankungen		Tachykardie	Zyanose		
Gefäßerkrankungen		Tiefe Venenthrombose Hypotonie Hypertonie Hautrötung			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Medastinums	Dyspnoe Husten	Lungenembolie Epistaxis	Bronchospasmus Nasentrockenheit		Interstitielle Lun- genkrankung
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Diarhö ¹ Übelkeit Erbrechen Abdominale Schmerzen Stomatitis Konstipation	Rektale Hämorrhagie Trockener Mund Dyspepsie Stomatitis aphthosa Lippenentzündung Gastroösophageale Re- fluxkrankheit	Aufgesprungene Lippen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Aknelorme Dermatitis Hautausschlag ^{1,2} Erythem Pruritus Trockene Haut Fissuren der Haut Akne Alopezie	Palmar-plantares Ery- throdysästhesie-Syn- drom Hautgeschwür Wundschorf Hypertrichose Onychoklase Nagelerkrankung	Angioödem ¹ Hirsutismus Eingewachsener Nagel Onycholyse	Hautnekrose ¹	
Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen	Rückenschmerz	Schmerz in den Extre- mitäten			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden an der Infusionsstelle	Fatigue Pyrexie Asthenie Entzündung der Schleimhaut Peripheres Ödem	Brustschmerzen Schmerz Schüttelfrost	Infusionsreaktion ¹		
Untersuchungen	Gewichtsabnahme	Abfall des Magnesium- spiegels im Blut			

¹ Siehe Abschnitt unten „Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen“

² Hautausschlag umfasst die allgemeinen Bezeichnungen für Hauttoxizitäten, Exfoliation der Haut, exfoliativer Hautausschlag, papulöser Hautaus-
schlag, juckender Hautausschlag, geröteter Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulöser Hautausschlag, makulopapulöser Haut-
ausschlag, Läsionen der Haut.

* Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

AMGEN

Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat

Schweregrad: Schwere Diarrhö (NCI-CTC Grad 3 und 4) wurde bei 2% der Patienten, die mit Vectibix als Monotherapie behandelt wurden und bei 17% der Patienten, die mit Vectibix in Kombination mit Chemotherapie behandelt wurden, berichtet.

Über akutes Nierenversagen wurde bei Patienten berichtet, die eine Diarrhö und Dehydratation entwickelten (siehe Abschnitt 4.4).

Infusionsreaktionen

In klinischen Studien zur Monotherapie und Kombinationstherapie beim mCRC (n = 2588) wurden bei ca. 4% der mit Vectibix behandelten Patienten Infusionsreaktionen (innerhalb von 24 Stunden nach einer Infusion) mit möglichen Symptomen/Anzeichen wie Schüttelfrost, Fieber oder Dyspnoe berichtet, von denen < 1% schwergradig waren (NCI-CTC Grad 3 und 4).

Ein Fall eines Angioödems mit tödlichem Ausgang trat in einer klinischen Studie auf, bei der ein Patient mit rezidivierendem und metastatischem Plattenepithelkarzinom des Kopf- und Halsbereiches mit Vectibix behandelt wurde. Das Ereignis mit tödlichem Ausgang trat nach Reexposition auf und folgte einer vorherigen Episode eines Angioödems. Beide Episoden traten mehr als 24 Stunden nach der Anwendung auf (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Überempfindlichkeitsreaktionen, die mehr als 24 Stunden nach der Infusion auftraten, wurden ebenfalls nach Markteinführung beobachtet.

Zur klinischen Behandlung von Infusionsreaktionen siehe Abschnitt 4.4.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Hautausschlag trat am häufigsten im Gesicht, im Bereich der oberen Brustpartie und dem Rücken auf, konnte sich aber bis auf die Extremitäten erstrecken. Im Anschluss an schwere dermatologische und subkutane Reaktionen wurde über infektiöse Komplikationen einschließlich Sepsis, in seltenen Fällen mit tödlichem Verlauf, bakterieller Erosion des Unterhautgewebes und lokaler Abszesse, welche Inzisionen und Drainage erforderten, berichtet. Die mediane Dauer bis zum ersten Symptom der Hautreaktionen betrug 10 Tage, die mediane Dauer bis zur Rückbildung nach der letzten Dosis von Vectibix betrug 28 Tage.

Eine Paronychie ging mit einer Schwellung des seitlichen Nagelumlaufs von Zehen und Fingern einher.

Hautreaktionen (einschließlich der Auswirkungen auf Nägel), die bei mit Vectibix oder anderen EGFR-Inhibitoren behandelten Patienten beobachtet wurden, hängen bekanntermaßen mit den pharmakologischen Wirkungen der Therapie zusammen.

Über alle klinischen Studien hinweg betrachtet, traten Hautreaktionen bei 93% der Patienten auf, die Vectibix als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie (n = 2588) erhalten haben. Diese Ereignisse bestanden vorwiegend aus Hautausschlag und akneiformer Dermatitis und waren meist mild bis mäßig im Schweregrad. Schwere (NCI-CTC Grad 3) Hautreaktionen wurden

bei 34% und lebensbedrohliche (NCI-CTC Grad 4) Hautreaktionen bei < 1% der Patienten, die Vectibix in Kombination mit Chemotherapie (n = 1536) erhielten, berichtet. Lebensbedrohliche und tödliche infektiöse Komplikationen einschließlich nekrotisierender Faszitis und Sepsis wurden bei Patienten beobachtet, die mit Vectibix behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Für die klinische Behandlung von Hautreaktionen, einschließlich Empfehlungen zur Dosisanpassung, siehe Abschnitt 4.4.

Nach Markteinführung wurde über Fälle von Hautnekrosen berichtet.

Augentoxizitäten

Nicht-schwerwiegende Fälle von Keratitis wurden in klinischen Studien bei 0,2 bis 0,7% der Patienten beobachtet. Nach Markteinführung wurde selten über schwerwiegende Fälle von Keratitis und ulzerativer Keratitis berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Andere besondere Patientengruppen

Insgesamt wurden keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) beobachtet, die mit Vectibix als Monotherapie behandelt wurden. Es wurde jedoch über eine erhöhte Anzahl an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bei älteren Patienten, die mit Vectibix in Kombination mit FOLFIRI (49% versus 37%) oder FOLFOLX-Chemotherapie (52% versus 37%) behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die am stärksten erhöhten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren Diarrhö bei Patienten, die mit Vectibix in Kombination mit FOLFOLX oder FOLFIRI behandelt wurden, sowie Dehydratation und Lungenembolie, wenn Patienten mit Vectibix in Kombination mit FOLFIRI behandelt wurden.

Die Sicherheit von Vectibix wurde nicht bei Patienten mit renaler oder hepatischer Beeinträchtigung untersucht.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosierungen von bis zu 9 mg/kg untersucht. Es wurde von Überdosierungen bis zu etwa dem Zweifachen der empfohlenen Dosis (12 mg/kg) berichtet. Die beobachteten unerwünschten Ereignisse schlossen Hauttoxizitäten, Diarrhö, Dehydratation und Fatigue ein und entsprachen dem Sicherheitsprofil bei Anwendung der empfohlenen Dosis.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Wirkstoffe, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC08

Wirkmechanismus

Panitumumab ist ein rekombinanter, vollständig humaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Klasse IgG₁. Er bindet mit hoher Affinität und Spezifität an den humanen EGF-Rezeptor (epidermal growth factor). Beim EGFR handelt es sich um ein transmembranöses Glycoprotein, das zu einer Unterfamilie der Typ-1-Rezeptor-Tyrosin

kinasen gehört, zu der EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 und HER4 zählen. EGFR fördert das Zellwachstum in normalen epithelialen Geweben einschließlich der Haut und Haarfollikel und wird auf diversen Tumorzelllinien exprimiert.

Panitumumab bindet an die Liganden-bindende Domäne des EGFR und hemmt kompetitiv die Rezeptor-Autophosphorylierung, die von allen bekannten EGFR-Liganden induziert wird. Die Bindung von Panitumumab an den EGFR führt zur Verlagerung des Rezeptors ins Innere der Zelle, Hemmung des Zellwachstums, Induktion der Apoptose und Verminderung der Produktion von Interleukin 8 sowie vaskulärem endothelalem Wachstumsfaktor.

Das KRAS (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologe) Gen codiert ein kleines, GTP-bindendes Protein, welches in die Signalttransduktion involviert ist. Eine Vielzahl von Stimuli, einschließlich desjenigen vom EGFR, aktiviert KRAS, welches wiederum andere intrazelluläre Proteine aktiviert und dadurch die Zellproliferation, das Zellüberleben und die Angiogenese stimuliert.

Aktivierende Mutationen im KRAS-Gen treten häufig bei verschiedenen Tumoren des Menschen auf und sind sowohl mit der Onkogenese als auch mit der Tumprogression in Zusammenhang gebracht worden.

Pharmakodynamische Wirkungen

In-vitro-Tests und tierexperimentelle *in-vivo*-Untersuchungen ergaben, dass Panitumumab das Wachstum und Überleben von EGFR-exprimierenden Tumorzellen hemmt. An humanen Tumor-Xenotransplantaten ohne EGFR-Expression zeigten sich keine antitumoralen Wirkungen von Panitumumab. In Tierversuchen bewirkte die zusätzliche Anwendung von Panitumumab zu Strahlentherapie, Chemotherapie oder anderen gezielt angewendeten Therapeutika eine erhöhte antitumorale Wirkung im Vergleich zur alleinigen Strahlentherapie, Chemotherapie oder gezielt angewendeten Therapeutika.

Hautreaktionen (einschließlich der Auswirkungen auf Nägel), die bei Patienten beobachtet wurden, die mit Vectibix oder anderen EGFR-Inhibitoren behandelt wurden, sind bekannt dafür, dass sie mit der pharmakologischen Wirkung der Therapie in Zusammenhang stehen (mit Querverweis auf Abschnitte 4.2 und 4.8).

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen liegt ein Potential für Immunogenität vor. Daten zur Entwicklung von Anti-Panitumumab-Antikörpern wurden mit zwei verschiedenen immunologischen Untersuchungsmethoden zum Nachweis bindender Anti-Panitumumab-Antikörper ausgewertet (ELISA zum Nachweis hochaffiner Antikörper und ein Biosensor-Immunoassay zur Unterscheidung hochaffiner und wenig affiner Antikörper). Bei Patienten, deren Sera mit einer der beiden immunologischen Untersuchungsmethoden positiv getestet wurden, wurde ein biologischer *in-vitro*-Test durchgeführt, um neutralisierende Antikörper nachzuweisen.

Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat

AMGEN

Als Monotherapie:

- Die Inzidenz bindender Antikörper (ausgeschlossen der Patienten, die vor der ersten Anwendung bzw. vorübergehend positiv waren) lag bei <1%; getestet mit ELISA mit Säureelution, und bei 3,8%; getestet mit dem Biacore-Assay;
- die Inzidenz neutralisierender Antikörper (ausgeschlossen der Patienten, die vor der ersten Anwendung bzw. vorübergehend positiv waren) lag bei <1%;
- im Vergleich zu Patienten ohne Entwicklung von Antikörpern wurde kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Anti-Panitumumab-Antikörpern und Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit beobachtet.

In Kombination mit Irinotecan- oder Oxaliplatin-haltiger Chemotherapie:

- Die Inzidenz bindender Antikörper (ausgeschlossen der Patienten, die vor der ersten Anwendung positiv waren) lag bei 1,9%; getestet mit ELISA mit Säureelution, und bei <1%; getestet mit dem Biacore-Assay;
- die Inzidenz neutralisierender Antikörper (ausgeschlossen der Patienten, die vor der ersten Anwendung positiv waren) lag bei <1%;
- der Nachweis eines veränderten Sicherheitsprofils bei Patienten, die positiv auf Antikörper gegen Vectibix getestet wurden, konnte nicht erbracht werden.

Der Nachweis der Antikörperbildung hängt von der Empfindlichkeit und Spezifität des Tests ab. Die beobachtete Inzidenz positiver Antikörper-Nachweise kann von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden, darunter die Test-Methode, Handhabung des Untersuchungsmaterials, Zeitpunkt der Probenentnahme, Begleitmedikation und zugrunde liegende Krankheiten. Daher kann ein Vergleich der Inzidenz der Antikörperbildung mit der anderer Präparate irreführend sein.

Klinische Wirksamkeit als Monotherapie

Die Wirksamkeit von Vectibix als Monotherapie bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) mit progredientem Krankheitsverlauf während oder nach der vorangegangenen Chemotherapie wurde in einer randomisierten, kontrollierten Studie (463 Patienten) und in offenen, einarmigen Studien (384 Patienten) untersucht.

463 Patienten mit EGFR-exprimierendem metastasiertem Karzinom des Kolons oder Rektums wurden nach bestätigtem Versagen Oxaliplatin- und Irinotecan-haltiger Behandlungsschemata in eine multinationale, randomisierte, kontrollierte Studie aufgenommen. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und einer von zwei Behandlungen zugeteilt: 6 mg/kg Vectibix alle zwei Wochen plus beste supportive Behandlung (BSC = Best Supportive Care, ohne Chemotherapie) oder alleinige BSC. Die Patienten wurden bis zum Fortschreiten ihrer Erkrankung oder bis zum Auftreten nicht tolerabler toxischer Wirkungen behandelt. Nach Progression des Tumorerfolgers konnten Patienten mit alleiniger BSC in eine Begleitstudie wechseln und erhielten 6 mg/kg Vectibix alle zwei Wochen.

Von 463 Patienten waren 63% männlich. Das mediane Alter betrug 62 Jahre (Bereich 27 bis 83 Jahre) und 99% waren kaukasischer Herkunft. Bei 396 (86%) Patienten betrug der Ausgangswert des ECOG-Performance-Status 0 oder 1. Siebenundsechzig Prozent der Patienten hatten ein Kolon- und 33% ein Rektumkarzinom.

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). In einer Analyse, bei der der potentielle systematische Fehler durch unplanmäßige Auswertungen beseitigt wurde, war der Anteil der Patienten mit Tumorprogression oder Todesfolge, die Vectibix erhielten, um 40% gegenüber solchen, die BSC erhielten, verringert [Hazard Ratio 0,60 (95% KI: 0,49; 0,74), stratifizierter Log-Rank, $p < 0,0001$]. Da in beiden Behandlungsarmen mehr als 50% der Patienten beim ersten planmäßigen Arztbesuch einen Progress aufwiesen, wurde kein Unterschied beim medianen PFS gesehen.

Die Studie wurde retrospektiv hinsichtlich des Wildtyp-KRAS-Status versus mutiertem KRAS-Status analysiert. Der KRAS-Mutationsstatus wurde durch Analyse von archiviertem, in Paraffin eingebettetem Tumorgewebe bestimmt.

Tumormaterialien, die bei der Primäresektion des kolorektalen Karzinoms entnommen wurden, wurden auf das Vorkommen der sieben häufigsten aktivierenden Mutationen in den Codons 12 und 13 des KRAS-Gens (Gly12Asp, Gly12Ala, Gly12Val, Gly12Ser, Gly12Arg, Gly12Cys und Gly13Asp) unter Verwendung einer Allel-spezifischen Polymerase-Kettenreaktion analysiert. 427 (92%) Patienten konnten bezüglich des KRAS-Status ausgewertet werden; 164 davon wiesen Mutationen auf. Die Wirksamkeitsergebnisse aus einer Analyse, bei der der potentielle systematische Fehler durch unplanmäßige Auswertungen beseitigt wurde, sind in unten stehender Tabelle dargestellt. Es wurde kein Unterschied im Gesamtüberleben (OS) zwischen beiden Gruppen festgestellt.

Siehe Abbildungen auf Seite 7

Klinische Wirksamkeit in Kombination mit Chemotherapie

Erstlinien-Kombinationstherapie mit FOLFOX

In einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 1183 Patienten mit mCRC wurde die Wirksamkeit von Vectibix in Kombination mit Oxaliplatin, 5-Fluorouracil (5-FU) und Leucovorin (FOLFOX) mit dem primären Endpunkt des progressionsfreien Überlebens (PFS) untersucht. Andere entscheidende Endpunkte schlossen das Gesamtüberleben (OS), die objektive Ansprechrate (ORR), die Zeit bis zum Ansprechen, die Zeit bis zum Progress (TTP) und die Dauer des Ansprechens mit ein. Die Studie wurde prospektiv hinsichtlich des KRAS-Tumorstatus analysiert, der bei 99% der Patienten bestimmt werden konnte. Die Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit Wildtyp-KRAS mCRC und KRAS-mutiertem mCRC sind in unten stehender Tabelle dargestellt. Vectibix ist nur für die Behandlung von mCRC mit Wildtyp-KRAS indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

In der Tabelle auf Seite 8 oben sind ferner die nachfolgende Chemotherapie (Irinotecan, Oxaliplatin oder Fluoropyrimidin) und Anti-EGFR-Therapie zusammengefasst. Der Einfluss einer nachfolgenden Anti-EGFR-Therapie oder Chemotherapie auf das geschätzte Behandlungsergebnis bezüglich OS ist unbekannt.

Die Ergebnisse einer explorativen Kovariaten-Analyse nach ECOG-Performance-Status bei Patienten mit Wildtyp-KRAS mCRC sind in der Tabelle auf Seite 8 unten dargestellt.

In einer Post-hoc-Analyse lag die komplette Resektionsrate bei Patienten mit Wildtyp-KRAS, die zu Studienbeginn nur Lebermetastasen hatten, bei 27,9% (95% KI: 17,2; 40,8) im Panitumumab plus FOLFOX-Arm und bei 17,5% (95% KI: 8,8; 29,8) im FOLFOX-Arm allein.

Zweitlinien-Kombinationstherapie mit FOLFIRI

Die Wirksamkeit von Vectibix in Kombination mit Irinotecan, 5-Fluorouracil (5-FU) und Leu-

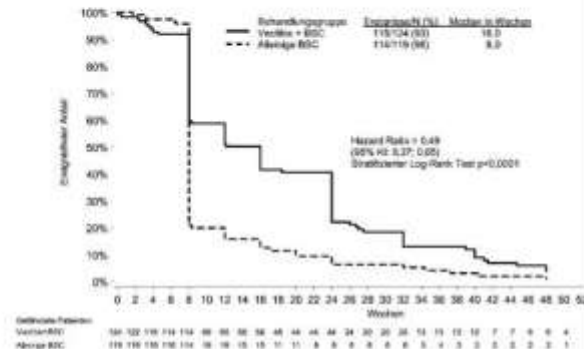
	Wildtyp-KRAS-Population		Population mit KRAS-Mutation	
	Vectibix plus BSC (n = 124)	BSC (n = 119)	Vectibix plus BSC (n = 64)	BSC (n = 100)
Objektive Ansprechrate (ORR) n (%)	17%	0%	0%	0%
Ansprechrate (durch den Prüfer ermittelt)* (95% KI)	22% (14; 32)		0% (0; 4)	
Stabile Erkrankung	34%	12%	12%	8%
PFS				
Hazard Ratio (95% KI)	0,49 (0,37; 0,65), $p < 0,0001$		1,07 (0,77; 1,48), $p = 0,6880$	
Median (Wochen)	16,0	8,0	8,0	8,0
Unterschied im Median (Wochen)	8,0		0,0	
Rate in Woche 6	60%	21%	21%	28%

KI = Konfidenzintervall

* Bei Patienten, die nach Progression unter alleiniger BSC zu Panitumumab wechselten (95% KI).

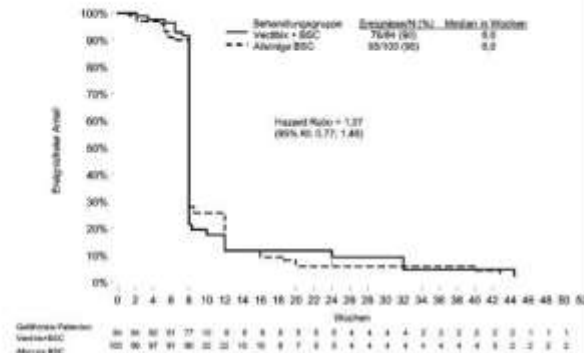
PFS – Patienten mit KRAS-Mutation und Wildtyp-KRAS

PFS – Patienten mit Wildtyp-KRAS



Unplanmäßige Arztbesuche wurden an den am nächsten folgenden planmäßigen Zeitpunkt gelegt.

PFS – Patienten mit KRAS-Mutationen



Unplanmäßige Arztbesuche wurden an den am nächsten folgenden planmäßigen Zeitpunkt gelegt.

kovarin (FOLFIRI) wurde in einer randomisierten, kontrollierten Studie mit 1186 Patienten mit mCRC mittels der primären Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) ausgewertet. Andere entscheidende Endpunkte schlossen die objektive Ansprechrate (ORR), die Zeit bis zum Ansprechen, die Zeit bis zum Progress (TTP) und die Dauer des Ansprechens mit ein. Die Studie wurde prospektiv hinsichtlich des KRAS-Tumorstatus analysiert, der bei 91% der Patienten bestimmbar war.

Die Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit Wildtyp-KRAS mCRC und Patienten mit KRAS-mutiertem mCRC sind in der Tabelle auf Seite 9 dargestellt. Achtzehn (18%) (n = 115) der Patienten mit Wildtyp-KRAS mCRC hatten eine vorherige Bevacizumab-Behandlung erhalten. PFS und An-

sprechraten waren, unabhängig von einer vorherigen Bevacizumab-Behandlung, vergleichbar. Vectibix ist nur für die Behandlung von mCRC mit Wildtyp-KRAS indiziert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

In der Tabelle auf Seite 9 sind ferner die nachfolgende Chemotherapie (Irinotecan, Oxaliplatin oder Fluoropyrimidin) und Anti-EGFR-Therapie zusammengefasst. Der Einfluss einer nachfolgenden Anti-EGFR-Therapie oder Chemotherapie auf das geschätzte Behandlungsergebnis bezüglich OS ist unbekannt.

Erstlinien-Kombinationstherapie mit Bevacizumab und Oxaliplatin- oder Irinotecan-haltiger Chemotherapie

In einer randomisierten, offenen, kontrollierten klinischen Prüfung wurden Chemotherapie (Oxaliplatin oder Irinotecan) und Be-

vacizumab mit oder ohne Panitumumab in der Erstlinien-Behandlung bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom angewendet (n = 1053 (n = 623 Oxaliplatin-Kohorte, n = 230 Irinotecan-Kohorte)). Die Panitumumab-Behandlung wurde abgebrochen, da in einer Interimsanalyse eine signifikante Verminderung des PFS bei Patienten, die Panitumumab erhalten hatten, beobachtet wurde.

Das Hauptziel der Studie war ein Vergleich des PFS in der Oxaliplatin-Kohorte. In der Endauswertung betrug die Hazard Ratio für das PFS 1,27 (95% KI: 1,06; 1,52). Das mediane PFS betrug 10,0 (95% KI: 8,9; 11,0) und 11,4 (95% KI: 10,5; 11,9) Monate im Behandlungsarm mit bzw. ohne Panitumumab. Es zeigte sich eine erhöhte Sterblichkeit im Behandlungsarm mit Panitumumab. Die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben betrug 1,43 (95% KI: 1,11; 1,83). Das mediane Gesamtüberleben betrug 19,4 Monate (95% KI: 18,4; 20,8) im Behandlungsarm mit Panitumumab und 24,5 Monate (95% KI: 20,4; 24,5) im Behandlungsarm ohne Panitumumab.

Eine weitere Analyse der Wirksamkeitsdaten im Hinblick auf den KRAS-Status identifizierte keine Patienten-Subgruppe, die von der Behandlung mit Panitumumab in Kombination mit Oxaliplatin- oder Irinotecan-haltiger Chemotherapie und Bevacizumab profitiert. In der Wildtyp-KRAS-Subgruppe der Oxaliplatin-Kohorte betrug die Hazard Ratio für das PFS 1,36 mit 95% KI: 1,04; 1,77. Für die mutierte KRAS-Subgruppe betrug die Hazard Ratio für das PFS 1,25 mit 95% KI: 0,91; 1,71. In der Wildtyp-KRAS-Subgruppe der Oxaliplatin-Kohorte wurde ein günstiger Trend für das Gesamtüberleben im Kontrollarm beobachtet (Hazard Ratio = 1,89; 95% KI: 1,30; 2,75). Unabhängig vom KRAS-Mutationsstatus wurde ein Trend zum schlechteren Überleben mit Panitumumab auch in der Irinotecan-Kohorte beobachtet. Die Behandlung mit Panitumumab in Kombination mit Chemotherapie und Bevacizumab ist unabhängig vom KRAS-Mutationsstatus des Tumors mit einem ungünstigen Nutzen/Risiko-Profil verbunden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden; insbesondere sind Daten erforderlich, die die Wirkung als Monotherapie bei Patienten mit Wildtyp-KRAS Tumoren bestätigen. Diese Wirkung ist gegenwärtig über eine retrospektive Analyse gesichert. Studien, die diese Wirkung untersuchen, werden derzeit durchgeführt. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Vectibix eine Freisetzung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen aus Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit kolorektalem Karzinom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat



	Erstlinie mCRC Wildtyp-KRAS-Population		Erstlinie mCRC KRAS-mutierte Population	
	Vectibix plus FOLFOX (n = 325)	FOLFOX (n = 331)	Vectibix plus FOLFOX (n = 221)	FOLFOX (n = 219)
ORR				
% (95% KI)	57% (51%, 63%)	49% (42%, 53%)	40% (33%, 47%)	41% (34%, 49%)
Odds Ratio (95% KI)	1,47 (1,07; 2,04)		0,88 (0,65; 1,47)	
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) (95% KI)	10,9 (9,5; 13,3)	8,8 (7,7; 9,6)	7,4 (5,9; 8,3)	8,0 (6,7; 9,6)
PFS				
Median (Monate) (95% KI)	10,0 (9,3; 11,4)	8,6 (7,5; 9,5)	7,4 (6,9; 8,1)	9,2 (8,1; 9,9)
Unterschied im Median (Monate)	1,4		-1,8	
Hazard Ratio (95% KI); p-Wert	0,80 (0,67; 0,95); p = 0,0092		1,27 (1,04; 1,55); p = 0,0194	
Geschätzte Rate nach 12 Monaten (95% KI)	44% (39%, 49%)	32% (27%, 38%)	24% (19%, 30%)	30% (24%, 37%)
PFS Hazard Ratio während der Behandlung (95% KI); p-Wert	0,77 (0,63; 0,92); p = 0,0054		1,32 (1,05; 1,65); p = 0,0158	
TTP				
Median (Monate) (95% KI)	10,8 (9,4; 12,5)	9,2 (7,7; 10,0)	7,5 (7,3; 8,9)	9,2 (8,0; 9,7)
Hazard Ratio (95% KI)	0,76 (0,62; 0,92)		1,24 (0,98; 1,58)	
OS				
Median (Monate) (95% KI)	23,9 (20,3; 27,7)	19,7 (17,6; 22,7)	15,5 (13,1; 17,6)	19,2 (16,5; 21,7)
Unterschied im Median (Monate)	4,2		-3,7	
Hazard Ratio (95% KI); p-Wert	0,88 (0,73; 1,06); p = 0,1710		1,17 (0,95; 1,45); p = 0,1444	
Geschätzte Rate nach 24 Monaten (95% KI)	50% (44%, 55%)	41% (36%, 47%)	29% (23%, 36%)	39% (32%, 45%)
Patienten, die eine Chemo- therapie nach der Protokoll- Behandlungsphase erhielten – (%)	58%	88%	60%	70%
Patienten, die eine Anti- EGFR-Therapie nach der Protokoll-Behandlungs- phase erhielten – (%)	13%	25%	7%	16%

KI = Konfidenzintervall

* Zensiert bezüglich Todesfällen, wenn sie > 60 Tage nach der letzten auswertbaren Tumorbewertung oder nach dem Randomisierungsdatum aufgetreten sind, je nachdem was später eintritt.

	ECOG-PS 0 oder 1 (n = 616)		ECOG-PS 2 (n = 40)	
	Vectibix plus FOLFOX (n = 305)	FOLFOX (n = 311)	Vectibix plus FOLFOX (n = 20)	FOLFOX (n = 20)
Medianes PFS (Monate)	10,8	8,7	4,8	7,5
Unterschied im Median (Monate)	2,1		-2,7	
PFS Hazard Ratio (95% KI); p-Wert	0,76 (0,64; 0,91); p = 0,0022		1,80 (0,88; 3,69); p = 0,1060	
Medianes OS (Monate)	25,8	20,6	7,0	11,7
Unterschied im Median (Monate)	5,2		-4,7	
OS Hazard Ratio (95% KI); p-Wert	0,84 (0,69; 1,00); p = 0,0736		1,59 (0,80; 3,16); p = 0,1850	

KI = Konfidenzintervall; PS = Performance-Status

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Vectibix zeigt bei Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie keine linearen Verläufe.

Nach einer einzelnen Panitumumab-Anwendung als einstündige Infusion stieg der Bereich unter der Konzentration-Zeit-Kurve (AUC = Area Under the Curve) überproportional an und die Clearance (CL) von Panitumumab fiel mit steigender Dosis von 0,75 auf 9 mg/kg von 30,6 auf 4,6 ml/Tag/kg. Bei Dosierungen von über 2 mg/kg stieg die AUC von Panitumumab jedoch etwa proportional zur Dosis an.

Nach der empfohlenen Dosis (6 mg/kg einmal alle 2 Wochen als einstündige Infusion) erreichten die Panitumumab-Konzentrationen bei der dritten Infusion das Fließgleichgewicht mit einer mittleren (\pm Standardabweichung [SD]) maximalen Konzentration von $213 \pm 59 \mu\text{g/ml}$ und einer mittleren minimalen Konzentration von $39 \pm 14 \mu\text{g/ml}$. Der mittlere Wert (\pm SD) für die $\text{AUC}_{0-\infty}$ betrug $1306 \pm 374 \mu\text{g} \times \text{Tag/ml}$ und $4,9 \pm 1,4 \text{ ml/kg/Tag}$ für die CL. Die Eliminations-Halbwertszeit betrug etwa 7,5 Tage (Bereich: 3,6 bis 10,9 Tage).

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurde die mögliche Auswirkung ausgewählter Co-Variablen auf die Pharmakokinetik von Panitumumab untersucht. Alter (21 bis 88), Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Leber- und Nierenfunktion, chemotherapeutische Wirkstoffe und die Intensität der EGFR-Membranbindung (1+, 2+, 3+) in Tumorzellen hatten keine offensichtliche Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Panitumumab.

Es wurden keine klinischen Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Panitumumab bei Patienten mit Nieren- oder Lebenseinsuffizienz durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende unerwünschten Wirkungen wurden bei Tieren beobachtet, nachdem sie Dosierungen ähnlich denen in der klinischen Anwendung erhielten. Diese sind möglicherweise für den klinischen Einsatz relevant:

Hautausschlag und Diarrhö waren bei Javaner-Affen die wichtigsten Befunde in Toxizitätsstudien mit wiederholter Applikation und einer Dauer von bis zu 26 Wochen. Diese Befunde wurden bei Dosierungen beobachtet, die der für Menschen empfohlenen Dosis in etwa entsprechen und waren nach Absetzen von Panitumumab reversibel. Für den Hautausschlag und die Diarrhö bei Affen nimmt man einen Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung von Panitumumab an und sie stimmten mit den unerwünschten Wirkungen anderer Anti-EGFR-Inhibitoren überein.

Es wurden keine Studien zum mutagenen und karzinogenen Potenzial von Panitumumab durchgeführt.

Hinsichtlich der Embryo-fetalen Entwicklung liegen keine ausreichenden Daten aus tierexperimentellen Studien vor, da die fetale Panitumumab-Exposition nicht untersucht worden ist. Für Panitumumab wurde beim

	Zweitlinie mCRC Wildtyp-KRAS-Population		Zweitlinie mCRC KRAS-mutierte Population	
	Vectibix plus FOLFIRI (n = 303)	FOLFIRI (n = 294)	Vectibix plus FOLFIRI (n = 238)	FOLFIRI (n = 248)
ORR				
% (95% KI)	36% (31%, 42%)	10% (7%, 14%)	13% (9%, 18%)	15% (11%, 20%)
Odds Ratio (95% KI)	5,50 (3,32; 8,87)		0,93 (0,53; 1,63)	
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate) (95% KI)	7,6 (6,5; 9,4)	6,6 (5,7; 10,9)	5,8 (5,5; 7,4)	5,3 (4,6; 7,9)
PFS				
Median (Monate) (95% KI)	6,7 (5,8; 7,4)	4,9 (3,8; 5,5)	5,3 (4,2; 5,7)	5,4 (4,0; 5,8)
Unterschied im Median (Monate)	1,8		-0,1	
Hazard Ratio (95% KI); p-Wert	0,82 (0,69; 0,97); p = 0,0231		0,95 (0,78; 1,14); p = 0,5611	
Geschätzte Rate nach 6 Monaten (95% KI)	54% (49%, 60%)	39% (33%, 44%)	40% (34%, 47%)	38% (32%, 44%)
PFS Hazard Ratio während der Behandlung (95% KI)*; p-Wert	0,73 (0,60; 0,88); p = 0,001		0,89 (0,72; 1,10); p = 0,2951	
TTP				
Median (Monate) (95% KI)	7,3 (6,0; 7,5)	5,3 (3,9; 5,7)	5,5 (4,5; 5,7)	5,5 (4,8; 5,7)
Hazard Ratio (95% KI)	0,72 (0,59; 0,88)		0,89 (0,71; 1,11)	
OS				
Median (Monate) (95% KI)	14,5 (13,0; 16,1)	12,5 (11,2; 14,2)	11,8 (10,4; 13,2)	11,1 (10,3; 12,4)
Unterschied im Median (Monate)	2,0		0,7	
Hazard Ratio (95% KI); p-Wert	0,92 (0,78; 1,10); p = 0,3660		0,93 (0,77; 1,13); p = 0,4815	
Geschätzte Rate nach 12 Monaten (95% KI)	59% (53%, 64%)	53% (47%, 59%)	49% (42%, 55%)	45% (39%, 51%)
Geschätzte Rate nach 18 Monaten (95% KI)	40% (34%, 45%)	39% (27%, 39%)	26% (21%, 32%)	24% (19%, 29%)
Patienten, die eine Chemo- therapie nach der Protokoll- Behandlungsphase erhielten – (%)	53%	50%	48%	55%
Patienten, die eine Anti- EGFR-Therapie nach der Protokoll-Behandlungs- phase erhielten – (%)	13%	34%	9%	32%

KI = Konfidenzintervall

* Zensiert bezüglich Todesfällen, wenn sie >60 Tage nach der letzten auswertbaren Tumorbewertung oder nach dem Randomisierungsdatum aufgetreten sind, je nachdem was später eintrat.

Javaner-Affen gezeigt, dass es fetale Aborte bzw. fetalen Tod verursacht, wenn es während der Organogenese in Dosierungen, die in etwa der empfohlenen Dosis beim Menschen entsprechen, angewendet wurde.

Formale Studien zur männlichen Fertilität liegen nicht vor. Doch zeigte die mikroskopische Untersuchung männlicher Fortpflanzungsorgane von Javaner-Affen, die Panitumumab in Toxizitätsstudien mit wiederholter Anwendung in einer Dosierung erhielten, die ungefähr der 5-fachen der beim Menschen empfohlenen Dosis (bezogen auf mg/kg) entspricht, keinen Unterschied

im Vergleich zu männlichen Affen der Kontrollgruppe. Fertilitätsstudien an weiblichen Javaner-Affen ergaben, dass Panitumumab zu einem verlängerten Menstruationszyklus und/oder Amenorrhoe und einer verminderten Schwangerschaftsrate führen kann. Dieser Effekt trat bei allen untersuchten Dosierungen auf.

Es wurden keine prä- und postnatale Entwicklungsstudien mit Panitumumab am Tier durchgeführt. Vor Behandlungsbeginn mit Panitumumab sollten alle Patienten bezüglich eines potentiellen Risikos in der prä- und postnatalen Entwicklung aufgeklärt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumacetat-Trihydrat
Essigsäure (Eisessig, zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Arzneimittels
3 Jahre

Haltbarkeit nach Verdünnung
Vectibix enthält kein antimikrobielles Konservierungsmittel oder bakteriozidische Wirkstoffe. Das Präparat sollte nach Verdünnung sofort verwendet werden. Falls nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für Lagerungsdauer und -bedingungen beim Anwender, wobei 24 Stunden bei +2°C bis +6°C nicht überschritten werden sollten. Die verdünnte Lösung darf nicht eingefroren werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ I-Glas-Durchstechflasche mit einem Elastomer-Stopfen, Aluminium-Verschluss und einer abnehmbaren Plastikcappe.
Eine Durchstechflasche enthält: 100 mg Panitumumab in 5 ml, 200 mg Panitumumab in 10 ml oder 400 mg Panitumumab in 20 ml als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vectibix ist nur für den Einmalgebrauch vorgesehen. Vectibix ist von medizinischem Fachpersonal mit 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke unter aseptischen Bedingungen zu verdünnen. Durchstechflasche nicht schütteln oder heftig bewegen. Wenden Sie Vectibix nicht an, wenn Sie Verfärbungen beobachten. Ziehen Sie die erforderliche Menge von Vectibix für eine Dosis von 6 mg/kg auf. Auf ein Gesamtvolumen von 100 ml verdünnen. Die endgültige Konzentration darf 10 mg/ml nicht überschreiten. Eine Dosis über 1000 mg ist in 150 ml 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridlösung für Injektionszwecke zu verdünnen (siehe Abschnitt 4.2). Die verdünnte Lösung sollte durch vorsichtiges Schwenken gemischt werden. Nicht schütteln.

Es wurden keine Inkompatibilitäten zwischen Vectibix und 9 mg/ml (0,9%) Natrium-

Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat

AMGEN

chlondlösung für Injektionszwecke in Polyvinylchlorid- oder Polyolefin-Bouteillen festgesetzt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/423/001
EU/1/07/423/002
EU/1/07/423/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
3. Dezember 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
17. März 2011

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2013

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

5 ml Durchstechflasche mit
100 mg Panitumumab
20 ml Durchstechflasche mit
400 mg Panitumumab

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Pfizer Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10631 Berlin

DOKUMENTATIONSBOGEN CTCAE 3.0-KRITERIEN

LMU	KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN	CAMPUS GROSSHADERN MEDIZINISCHE KLINIK UND POLIKLINIK III ARBEITSGRUPPE ONKOLOGIE	
------------	--	---	---

Toxizitätsdokumentation Studienzentrale Onkologie

Studie:	RR:	ECOG:	Patientenetikett
Zyklus:	Puls:	Karnofsky:	
	Temp:	Gewicht:	
	AF:		

Graduierung NCI – CTC Version 3.0							
Toxizität	0	I	II	III	IV	von bis	Cause
Fatigue	nein	durch Ausruhen verbesserbar	durch Ausruhen <u>nicht</u> besserbar	die Selbstständigkeit einschränkend			
Parästhesien (PNP)	nein	gering, Kribbeln	mäßig, Sensibilitätsverlust, beg. funkt. Störung	schwer, funkt. Störung			
Übelkeit	nein	Nahrungszufuhr normal, appetitlos	Nahrungszufuhr reduziert, Gewicht stabil	Gewichtsverlust ggf. Infusion notw.			
Erbrechen	nein	bis 2x tgl.	3 – 5x tgl.	≥ 6x tgl.			
Diarrhoe	nein	≤ 4x tgl.	4 – 5x tgl.	≥ 7x tgl. ggf. Infusion notw.	lebensbedrohlich, stationär		
Mukositis	nein	kein Schmerz, Erythem	orale Ernährung möglich; Schmerzen Aphten	orale Ernährung eingeschränkt Ulcer/Blutung/Schmerz	lebensbedrohlich, dringl. Maßnahme indiziert		
Infektion (bitte spezifizieren f)	nein	mild	moderat (orale Antibiose)	schwer (i.v. Antibiose)	lebensbedrohlich		
Exanthem (akneiform)	nein	vereinzelt, asymptomatisch	≤ 50% KOF mit Pruritus	> 50% KOF mit Pruritus	Ulcer, Blasen lebensbedrohlich		
Hand-Fuß- Syndrom	nein	Erythem, Prickeln	Ödem, Schmerz Schuppung	Blasen, Ulcer, Funktionseinschränkung			
Hauttrockenheit	nein	gering	mit Juckreiz, Rötung	> 30% der Haut gerötet und juckend			
Hautrisse	nein	ja					
Haut (andere)	nein	ja	Beschreibung:				
Nagelveränderungen	nein	ja	Beschreibung:				
Paronychien (entz. Nagelveränderung)	nein	Rötung, Ödem	antibiotische Behandlung, Nagelablösung	chirurgische Behandlung notwendig			
Schmerzen Analogskala ___/10	keine	mild	mäßig, nicht behindernd	schwer behindernd	lähmend		
Alopezie	nein	< 50%, gering	≥ 50%, stark				
Gewichtsverlust	< 5%	5 bis < 10%	10 bis < 20%	≥ 20%			
Weitere:	nein	ja	Beschreibung:				



unauffällig

Körperliche Untersuchung

unauffällig

Cor:
Pulmo:
Abd:
Nephro:
WS/Extr.:
Kopf/Mund:
ZNS:



unauffällig



unauffällig

Datum

Unterschrift

Version 2.0
H:\Station F56\Formulare\Toxizitätsbogen NCI CTCAE 3.0.doc

VOTUM DER ETHIKKOMMISSION DER LMU MÜNCHEN



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

ETHIKKOMMISSION BEI DER LMU MÜNCHEN



Ethikkommission Pettenkoferstr. 8 80336 München

Herrn
Dr. S. Stintzing
Med. Klinik III
Klinikum Großhadern
81377 München

Vorsitzender:
Prof. Dr. W. Eisenmenger
Telefon+49 (0)89 5160 - 5191
Telefax+49 (0)89 5160 - 5192
Ethikkommission@
med.uni-muenchen.de

www.ethikkommission.med.uni-muenchen.de

Postanschrift:
Pettenkoferstr. 8a
D-80336 München

Hausanschrift:
Pettenkoferstr. 8
D-80336 München

München, 07.05.2013 Hb/isc

Titel:	Wertigkeit von Calcium- und Magnesium Serumwerten in Bezug auf Prädiktion des Ansprechens auf eine Therapie, die gegen den EGF-Rezeptor (epidermal growth factor receptor) gerichtet ist
Antragsteller:	PD Dr. S. Stintzing
UE Nr	081-13

Sehr geehrter Herr Kollege Stintzing,

haben Sie besten Dank für Ihr Schreiben vom 02.05.2013 mit dem Sie um eine Unbedenklichkeitserklärung für das o. g. Projekt bitten.

Sofern Sie Ihre Untersuchungen nur retrospektiv anhand von bereits vorhandenen Daten durchführen, die irreversibel anonymisiert sind - d. h. dass auch die Bearbeiter dieser Analyse keinen Rückschluss auf die Daten der Befragten erhalten - bestehen keine ethisch- rechtlichen Bedenken gegen dieses Projekt.

Vorsorglich möchte ich darauf hinweisen, dass auch bei einer positiven Beurteilung Ihres Vorhabens die Verantwortung für die Durchführung des Projektes uneingeschränkt bei Ihnen und Ihren Mitarbeitern verbleibt.

Für Ihre Untersuchungen wünsche ich Ihnen viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. W. Eisenmenger
Vorsitzender der Ethikkommission

Mitglieder der Kommission:

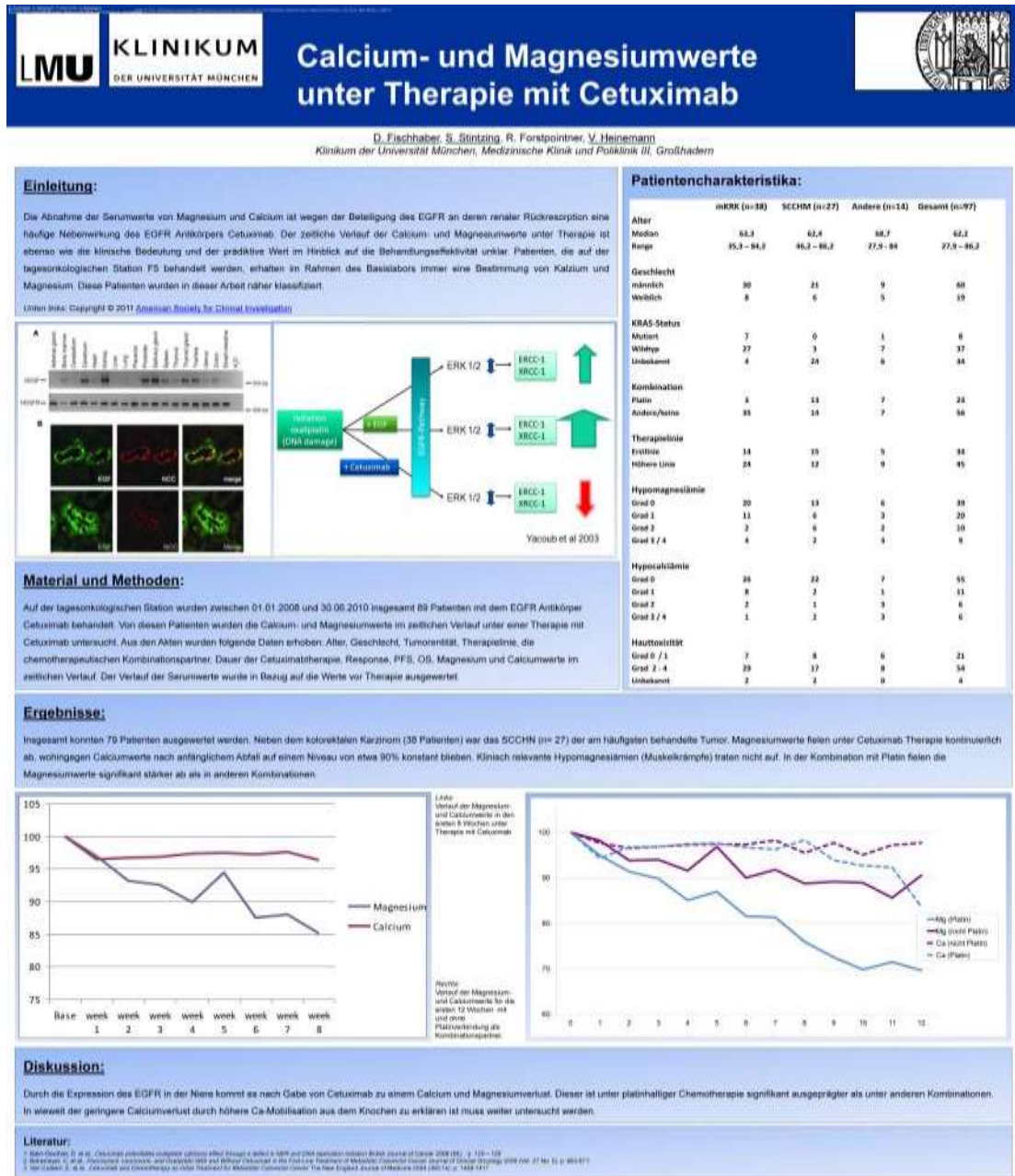
Prof. Dr. W. Eisenmenger (Vorsitzender), Prof. Dr. E. Held (stellv. Vorsitzender), Prof. Dr. G. Faumgartner (stellv. Vorsitzender), PD Dr. Th. Beinert, Prof. Dr. H. U. Gallwas, Prof. Dr. D. Kunze, Dr. V. Mönch, Prof. Dr. H. H. Müller, Prof. Dr. R. Penning, Prof. Dr. K. Hahn, Prof. Dr. K. Pfeiler, Dr. Ch. Zach

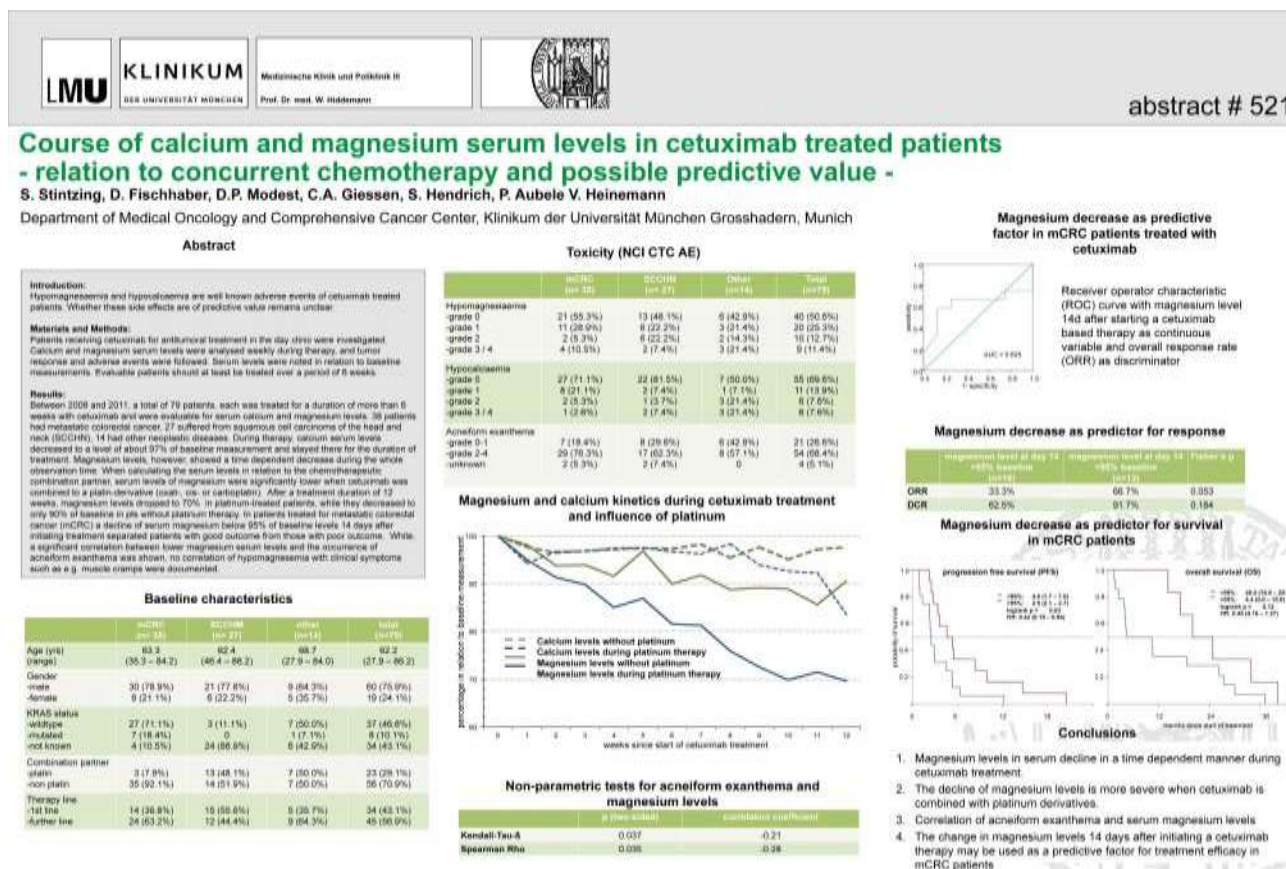
ABKÜRZUNGSLISTE

EGF / EGFR	epithelial growth factor (receptor)
c-ErbB1	cellular avian erythroblastosis homologue B1
HER-1	human epidermal growth factor receptor 1
TGF α	transforming growth factor α
HBEGF	heparin-binding EGF-like growth factor
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene
AREG	Amphiregulin
EREG	Epiregulin
BRAF	RAF-Onkoprotein B
MEK	Serin-Threonin-Kinasen MEK1 und MEK2 auch MAPK-Kinase
ERK1/2	extracellular-signal-related kinase
PLC γ	Phospholipase C
PKC	Proteinkinase C
STAT	signal transducers and activators of transscription
cSrc	Tyrosinkinase
FAK	fokal adhesion kinase
PI3K	Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphat
AKT	Proteinkinase B
mTOR	mammalian target of rapamycin
TRPM6	transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 6
mKrk	metastasiertes Kolorektales Karzinom
SCCHN	squamous cell carcinoma of head and neck
NSCLC	non small cellular lung cancer
MAPK	Ras-Raf-mitogen-activated protein kinase
IgG1	Immunglobulin G1
F _{ab}	antigen-binding fragment
F _c	crystalline fragment
ADCC	antibody dependent cell-mediated cytotoxicity
FOLFOX	FOLinsäure, 5-Fluorouracil, Oxaliplatin
FOLFIRI	FOLinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan
PTH	Parathormon
NCC	Natrium-Chlorid-Cotransporter

NKCC2	Natrium-Kalium-2Chlorid-Cotransporter
DCT	distal convoluted tubule
PIP ₂	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
Ras	rat sarcoma viral oncogene
DAG	Diacylglycerol
IP ₃	Inositoltriphosphat
JAK	Januskinase
JNK	c-Jun N-terminale Kinasen
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors
LDH	Lactatdehydrogenase
CRP	C-reaktives Protein
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
CEA	Carzinoembryonales Antigen
CA 19-9	CA für Carbohydrat-Antigen oder Cancer
AFP	Alpha-Fetoprotein
CYFRA21-1	Cytokeratin-Fragment
SCC	squamous cell carcinoma antigen
NSE	Neuronenspezifische Enolase
ProGRP	Pro Gastrin Releasing Peptide
PSA	Prostataspezifisches Antigen
HER2/neu	human epidermal growth factor receptor 2
NCI CTCAE	National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events
KOF	Körperoberfläche
ANOVA	analysis of variance
ROC	receiver operating characteristic
OS	overall survival
PFS	progression free survival
CRYSTAL	Cetuximab combined with Irinotecan in first-line therapy for metastatic colorectal cancer
XELIRI	XELoda (Capecitabin), IRInotecan
XELOX	XELoda (Capecitabin), OXaliplatin

OPUS	Oxaliplatin and Cetuximab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer
5-FU	5-Fluorouracil
DeLOS	Deutsche Larynx-Organerhalt Studiengruppe
CUP	cancer of unknown primary
EBV	Ebstein Barr Virus
EXPAND	<u>E</u> rbitux in combination with Xeloda and Cisplatin in advanced esophago-gastric cancer
PLF	Cisplatin, Folinsäure, 5-FU
OR	odds ratio
KI	Konfidenzintervall
P	logistische Regressionsanalyse
DCR	disease control rate
ORR	overall response rate
HR	hazard ratio
p	Signifikanzniveau
AUC	area under the curve





Clinical relevance and utility of cetuximab-related changes in magnesium and calcium serum levels

Sebastian Stintzing^a, Doris Fischhaber^a, Charlotte Mook^a, Dominik P. Modest^a, Clemens Giessen^a, Christoph Schulz^a, Michael Haas^a, Stefan Boeck^a, Marlies Michl^a, Joachim Stemmler^a, Rüdiger P. Laubender^b and Volker Heinemann^a

Hypomagnesemia and hypocalcemia are common adverse events during cetuximab treatment. The influence of the chemotherapeutic combination on serum levels is unknown and the predictive value is currently under discussion. This analysis investigated 79 patients who had received cetuximab for at least 6 weeks in the day clinic of the Comprehensive Cancer Center, University of Munich. Calcium and magnesium serum levels were analyzed weekly; tumor response and adverse events were followed. Thirty-eight patients had metastatic colorectal cancer (mCRC) and the predictive value of hypomagnesemia was tested in these patients. During therapy, calcium serum levels decreased to about 97% of the baseline levels and were maintained for the duration of treatment. Magnesium levels showed a significant time-dependent decrease. Serum levels of magnesium were lower when cetuximab was combined with a platinum derivative. After a treatment duration of 12 weeks, magnesium levels decreased to 70% in platinum-treated patients, whereas they decreased to only 90% of baseline in patients who did not receive platinum therapy. In patients treated for mCRC, a decrease of serum magnesium below

95% of the baseline levels 14 days after initiating treatment separated patients significantly in terms of survival times. Magnesium levels decrease in a time-dependent manner during cetuximab therapy. As hypomagnesemia was more prominent in patients receiving platinum agents, magnesium measurements may be advised in these patients. In mCRC patients treated with cetuximab, day-14 magnesium serum levels correlated with treatment efficacy. *Anti-Cancer Drugs* 00:000–000 © 2013 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

Anti-Cancer Drugs 2013, 00:000–000

Keywords: cetuximab, colon cancer, hypomagnesemia, magnesium, oxaliplatin

^aDepartment of Internal Medicine III and Comprehensive Cancer Center, Klinikum Grosshadern and ^bInstitute of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University of Munich, Munich, Germany

Correspondence to Sebastian Stintzing, Department of Internal Medicine III and Comprehensive Cancer Center, Klinikum Grosshadern, University of Munich, Marchioninistrasse 15, 81377 Munich, Germany
Tel: +49 89 7095 2208; fax: +49 89 7095 5256;
e-mail: sebastian.stintzing@med.uni-muenchen.de

Received 12 March 2013 Revised form accepted 10 June 2013

Introduction

Treatment with antibodies directed against the epidermal growth factor receptor (EGFR) has improved antitumor treatment efficacy in several entities. Next to the treatment of mCRC [1–3], the anti-EGFR-antibody cetuximab is approved for the treatment of squamous cell cancer of the head and neck [4], and was also evaluated in other malignancies such as lung cancer and gastric cancer [5,6]. The occurrence of hypomagnesemia as a side effect of cetuximab treatment has been observed within the first trials using cetuximab [7] and appears to be a class effect of anti-EGFR antibodies [8]. The mechanism of hypomagnesemia in anti-EGFR treated patients has been explained by the link between TRMP6 (transient receptor potential member 6) and EGFR signaling. Magnesium is absorbed in the gut and reabsorbed in the ascending loop of Henle by TRMP6 [9], an ion channel. TRMP6 activation is mediated by EGFR signaling [10].

Next to acneiform exanthema [11], hypomagnesemia [12] has also been described as a possible clinical predictor for outcome. However, conflicting data were reported in

a recent report, indicating that hypomagnesemia induced by cetuximab monotherapy was associated with inferior survival [13]. Therefore, the predictive value of magnesium and calcium decrease is currently under discussion. The effect of the chemotherapeutic drugs used in combination with cetuximab on the occurrence and frequency of hypomagnesemia has not been elucidated. Furthermore, risk factors defining patients who are more likely to develop hypomagnesemia have not yet been identified.

The present analysis aimed to define the course of magnesium and calcium serum levels during cetuximab exposure and searched for risk factors predicting the development of hypomagnesemia and hypocalcemia. In this context, specific focus was on the effect of different chemotherapy backbones on the development of hypomagnesemia and hypocalcemia.

Patients and methods

Patients receiving cetuximab for cancer treatment in the day clinic of the Comprehensive Cancer Center LMU, Klinikum der Universität, University of Munich, were

investigated. In this retrospective analysis, patients treated from 2009 to 2011 were included. Cetuximab was administered according to the manufacturer's instructions. After a loading dose of 400 mg/m² (120 min intravenously), cetuximab was administered weekly at a dose of 250 mg/m² (90–30 min intravenously). Concomitant medication with dimethindene (4 mg intravenously) and dexamethasone (4 mg intravenously) was administered at all treatment cycles. In addition, patients receiving oxaliplatin for colorectal cancer treatment were premedicated with calcium gluconate (1 g intravenously) and magnesium sulfate (1 g intravenously) as prophylaxis for peripheral neuropathy. In evaluable patients, duration of cetuximab exposure of at least 6 weeks was required. To limit the number of parameters included in this analysis and possibly weakening our conclusions, patients treated with panitumumab were excluded from this study.

Clinical parameters

Before each treatment, standard laboratory tests, including serum creatinine, glomerular filtration rate (GFR) calculated using the Cockcroft–Gault formula, magnesium, and calcium, were carried out. Toxicity was evaluated by a standardized toxicity form, including acneiform exanthema, skin and nail changes, and diarrhea as cetuximab-specific parameters. Grading was performed according to NCI CTC AE version 3.0 (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA). Also, basic patient characteristics (age, sex, tumor type, KRAS mutational status, chemotherapeutic regimen, and treatment line) were determined. Treatment efficacy was defined by best overall response (RECIST 1.0) and survival times (progression-free survival and overall survival). The Ethics Committee of the University of Munich (Grosshadern) approved the study design (#081-13).

Statistical analyses

Logistic regression exploration was carried out for univariate and multivariate analyses to evaluate the influence of baseline characteristics (age, sex, KRAS status, serum creatinine, GFR, tumor type, chemotherapeutic drugs) on changes in the calcium and magnesium serum levels. To define cut-off levels for decrease in magnesium, a receiver-operator characteristics (ROC) curve was constructed and the cut-off was set where the sum of specificity and sensitivity reached its maximum. To calculate differences in response, Fisher's exact test was used. For differences in survival, Kaplan–Meier estimates and log-rank *P* were calculated. To evaluate the time-dependent manner of magnesium and calcium levels, analysis of variance testing for repeated measurements was carried out.

All statistical tests were two-sided and a *P*-value of less than 0.05 was considered statistically significant. R (version 2.11.1; R Foundation, Vienna, Austria) and

SPSS PASW 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) software were used for all statistical analyses.

Results

A total of 97 patients received cetuximab during the period from 2009 to 2011. Of these, 79 received cetuximab for a period of at least 6 weeks and therefore were included in this analysis (for baseline characteristics, Table 1a). For each parameter (magnesium and calcium), 1359 serum measurements were available for analysis. The toxicities of interest (hypomagnesemia, hypocalcemia, acneiform exanthema) were as presented in Table 1b and c. In brief, a total of nine patients (11.4%) developed hypomagnesemia reaching NCI CTC grade 3–4 and six patients (7.6%) developed a grade 3–4 hypocalcemia. By plotting the mean magnesium and calcium levels over time in relation to the baseline measurements (Fig. 1), two differences could be observed. Calcium levels decreased nonsignificantly during the first 2 weeks to a level of about 95–97% of baseline and were maintained for the entire duration of treatment. Therefore, calcium levels did not seem to be a valuable parameter to correlate with treatment efficacy. In comparison, magnesium levels decreased significantly (Greenhouse–Geisser *P* = 0.03) in a time-dependent manner without reaching a minimum. Furthermore, a difference could be observed between the magnesium levels in patients treated with any platinum derivative and cetuximab and those who received platinum-free chemotherapy. In patients treated with platinum derivatives, the decrease in magnesium was faster and reached lower levels (about 70% of baseline) than in patients not treated with a platinum derivative, in whom levels reached 85–90% of baseline after a treatment duration of 12 weeks. Using repeated-measures analysis of variance testing, the difference between platinum and nonplatinum patients in terms of the course of magnesium did not differ significantly (Greenhouse–Geisser *P* = 0.24), but showed a trend towards lower levels in platinum-treated patients.

Using Kendall-tau- β rank testing, the occurrence of acneiform exanthema correlated significantly with the decrease of serum magnesium levels (correlation coefficient -0.21 ; *P* = 0.037).

Univariate and multivariate analyses did not show any association with baseline characteristics and magnesium levels after 2 weeks of treatment (Table 2). With respect to calcium levels, the baseline serum creatinine level was found to be an independent factor for lower calcium levels in univariate [odds ratio (OR) = 0.61; *P* = 0.03] and multivariate (OR = 0.37; *P* = 0.006) analyses (Table 3).

For the subgroup of patients with mCRC, representing the largest subgroup in our analysis, logistic regression analysis indicated that lower magnesium levels at day 14

Table 1 Baseline characteristics and toxicities of interest for cetuximab

	n (%)			
	mCRC (n=38)	SCCHN (n=27)	Other ^a (n=14)	Total (n=79)
(a) Baseline characteristics				
Age (years) (range)	63.3 (35.3–84.2)	62.4 (46.4–86.2)	68.7 (27.9–84.0)	62.2 (27.9–86.2)
Sex				
Male	30 (78.9)	21 (77.8)	9 (64.3)	60 (75.9)
Female	8 (21.1)	6 (22.2)	5 (35.7)	19 (24.1)
KRAS status				
Wild-type	27 (71.1)	3 (11.1)	7 (50.0)	37 (46.8)
Mutated	7 (18.4)	0	1 (7.1)	8 (10.1)
Not known	4 (10.5)	24 (88.9)	6 (42.9)	34 (43.1)
Combination partner				
Platinum	3 (7.9)	13 (48.1)	7 (50.0)	23 (29.1)
Nonplatinum	35 (92.1)	14 (51.9)	7 (50.0)	56 (70.9)
Therapy line				
First line	14 (36.8)	15 (55.6)	5 (35.7)	34 (43.0)
Further line	24 (63.2)	12 (44.4)	9 (64.3)	45 (56.9)
(b) Toxicity (NCI CTC AE version 3.0) by cancer type				
Hypomagnesemia				
Grade 0	21 (55.3)	13 (48.1)	6 (42.9)	40 (50.6)
Grade 1	11 (28.9)	6 (22.2)	3 (21.4)	20 (25.3)
Grade 2	2 (5.3)	6 (22.2)	2 (14.3)	10 (12.7)
Grade 3/4	4 (10.5)	2 (7.4)	3 (21.4)	9 (11.4)
Hypocalcemia				
Grade 0	27 (71.1)	22 (81.5)	7 (50.0)	56 (70.9)
Grade 1	8 (21.1)	2 (7.4)	1 (7.1)	11 (13.9)
Grade 2	2 (5.3)	1 (3.7)	3 (21.4)	6 (7.6)
Grade 3/4	1 (2.6)	2 (7.4)	3 (21.4)	6 (7.6)
Acneiform exanthema				
Grade 0–1	7 (18.4)	8 (29.6)	6 (42.9)	21 (26.6)
Grade 2–4	29 (76.3)	17 (62.9)	8 (57.1)	54 (68.4)
Unknown	2 (5.3)	2 (7.4)	0	4 (5.1)
(c) Toxicity (NCI CTC AE version 3.0) by platinum-based chemotherapy				
	Nonplatinum-containing regimen (n=56)	Platinum-containing regimen (n=23)	Total (n=79)	
Hypomagnesemia				
Grade 0	33 (58.9)	7 (30.4)	40 (50.6)	
Grade 1	13 (23.2)	7 (30.4)	20 (25.3)	
Grade 2	6 (10.7)	4 (17.4)	10 (12.7)	
Grade 3/4	4 (7.2)	5 (21.7)	9 (11.4)	
Hypocalcemia				
Grade 0	41 (73.2)	15 (65.2)	56 (70.9)	
Grade 1	11 (19.6)	0	11 (13.9)	
Grade 2	2 (3.6)	4 (17.4)	6 (7.6)	
Grade 3/4	2 (3.6)	4 (17.4)	6 (7.6)	
Acneiform exanthema				
Grade 0–1	11 (19.6)	10 (43.5)	21 (26.6)	
Grade 2–4	42 (75.0)	12 (52.2)	54 (68.4)	
Unknown	3 (5.4)	1 (4.3)	4 (5.1)	

mCRC, metastatic colorectal cancer; SCCHN, squamous cell cancer of the head and neck.

^aOther refers to: four undifferentiated adenoid tumors of the head and neck, three carcinomas of unknown primary (CUP) with adenoid differentiation, two gastric cancers, one of each: adenocarcinoma of the lung, breast cancer, prostate cancer.

were significantly associated with higher overall response rates (ORR) (OR = 1.52; $P = 0.03$). A similar trend was observed for disease control rate but did not reach significance (OR = 1.34; $P = 0.08$). Calcium was not associated with either ORR or disease control rate (Table 4).

On constructing ROC curves for response in mCRC patients, the area under the curve reached 0.625 and the sum of specificity and sensitivity reached its maximum at a decrease of magnesium on day 14 of cetuximab treatment to 95% of the baseline value.

Using this discrimination, patients with lower magnesium levels had a significantly longer progression-free survival (4.6 vs. 2.5 months; log-rank $P = 0.03$; hazard ratio 0.42) and a trend toward longer overall survival (20.0 vs. 4.4

months, log-rank $P = 0.12$; hazard ratio 0.45) (Fig. 2). ORR was doubled in patients with lower magnesium levels on day 14, but the difference (33.3 vs. 66.7%) did not reach the level of significance (Fisher's exact $P = 0.053$).

Discussion

Hypomagnesemia has been noted as an adverse event already after the first trials investigating cetuximab [7,14]. Magnesium wasting is supposedly caused by an inhibitory effect of anti-EGFR agents on TRMP6, which is responsible for reabsorption of magnesium in the ascending limb of the loop of Henle [7,9,15]. In most patients, hypomagnesemia remains asymptomatic and does not lead to clinical symptoms such as muscle cramps, fatigue, or general weakness [14]. Therefore,

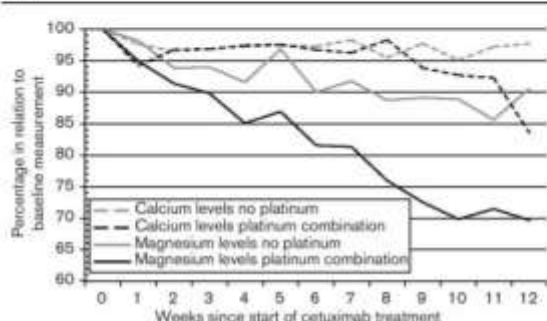
magnesium serum levels have only been followed in a small fraction of patients participating in clinical trials [1,4,8]. Early changes in magnesium levels have

been described recently as a surrogate parameter for treatment efficacy in the third-line treatment of mCRC [12] with irinotecan and cetuximab. Another study reported a negative prognostic effect when cetuximab was provided as monotherapy [13] in heavily pretreated patients.

Even the present analysis has some limitations because of its retrospective nature and possible selection bias as patients treated for less than 6 weeks were excluded; this indicates a time-dependent, significant decrease in magnesium serum levels in patients treated with cetuximab. Using baseline characteristics for a logistic regression analysis, no risk factor could be established for the decrease in magnesium (Table 2). Risk factors, therefore, may be found in genetic analyses, but to date, no known factor to predict hypomagnesemia has been established from clinical baseline parameters.

Hypocalcemia is a rare event in cetuximab-treated patients [16] and it is unclear whether lower calcium

Fig. 1



Course of calcium and magnesium during cetuximab treatment.

Table 2 Univariate and multivariate logistic regression analysis of baseline factors to predict magnesium decrease on day 14

	OR (univariate) (95% CI)	P	OR (multivariate) (95% CI)	P
Age (continuous) (years)	1.01 (0.99–1.02)	0.30	1.00 (0.99–1.02)	0.68
Sex (female)	1.18 (0.86–1.62)	0.17	1.29 (0.82–2.02)	0.27
SCCHN (mCRC as standard)	1.22 (0.93–1.60)	0.17	1.12 (0.76–1.65)	0.56
Other tumor (mCRC as standard)	0.85 (0.58–1.25)	0.41	0.89 (0.57–1.41)	0.63
Platinum	0.93 (0.70–1.23)	0.60	0.85 (0.58–1.25)	0.42
Creatinine (log) (continuous)	1.09 (0.68–1.75)	0.72	0.60 (0.27–1.31)	0.20
GFR (log) (continuous)	0.44 (0.13–1.47)	0.19	0.31 (0.06–1.64)	0.17
KRAS mutation	1.07 (0.94–1.22)	0.34	1.05 (0.87–1.27)	0.63

CI, confidence interval; GFR, glomerular filtration rate; log, logarithmic values; mCRC, metastatic colorectal cancer; OR, odds ratio; P, logistic regression analysis P; SCCHN, squamous cell cancer of the head and neck.

Table 3 Univariate and multivariate logistic regression analyses of baseline factors to predict calcium decrease on day 14

	OR (univariate) (95% CI)	P	OR (multivariate) (95% CI)	P
Age (continuous) (years)	1.00 (1.00–1.01)	0.29	1.01 (1.00–1.02)	0.12
Sex (female)	1.04 (0.80–1.35)	0.80	1.43 (0.96–1.88)	0.09
SCCHN (mCRC as standard)	1.03 (0.81–1.34)	0.74	0.78 (0.62–1.22)	0.41
Other tumor mCRC as standard)	0.86 (0.63–1.17)	0.33	0.78 (0.57–1.08)	0.14
Platinum	0.97 (0.76–1.24)	0.81	1.02 (0.75–1.37)	0.93
Creatinine (log) (continuous)	0.61 (0.40–0.94)	0.03*	0.37 (0.19–0.73)	0.006*
GFR (log) (continuous)	2.66 (0.82–8.62)	0.11	0.85 (0.19–3.90)	0.83
KRAS mutation	1.04 (0.93–1.18)	0.48	1.06 (0.91–1.24)	0.46

CI, confidence interval; log, logarithmic values; mCRC, metastatic colorectal cancer; OR, odds ratio; P, logistic regression analysis P; SCCHN, squamous cell cancer of the head and neck; GFR, glomerular filtration rate.

*Statistical significant data are given in bold.

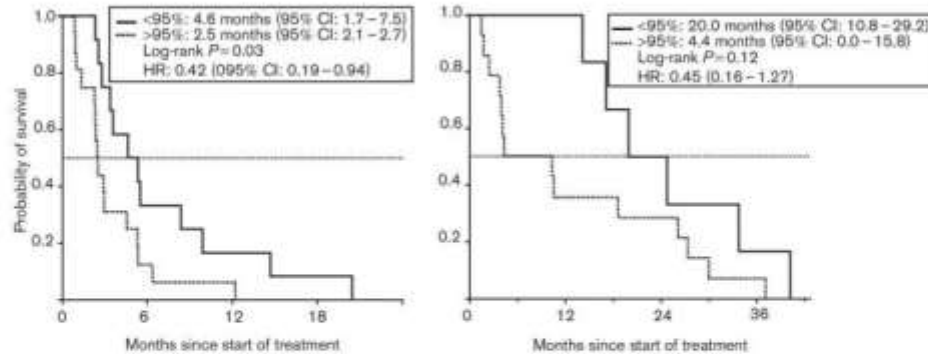
Table 4 Correlation of changes of calcium and magnesium (baseline vs. day 14) with parameters of treatment efficacy

	mCRC (n=38) (95% CI)	P	Database (n=79) (95% CI)	P
ORR				
Magnesium (day 14)	1.52 (1.07–2.15)	0.03*	1.15 (0.89–1.50)	0.30
Calcium (day 14)	0.95 (0.68–1.32)	0.74	0.88 (0.71–1.11)	0.30
DCR				
Magnesium (day 14)	1.34 (0.98–1.84)	0.08	0.94 (0.74–1.20)	0.64
Calcium (day 14)	0.90 (0.68–1.18)	0.44	0.88 (0.71–1.08)	0.23

CI, confidence interval; DCR, disease control rate; mCRC, metastatic colorectal cancer; ORR, overall response rate; P, Fisher's exact test P.

*Statistical significant data are given in bold.

Fig. 2



(a) Progression-free survival and (b) overall survival in patients with metastatic colorectal cancer; predictive value of magnesium decrease to day 14. <95%, magnesium serum levels <95% of baseline; >95%, magnesium serum levels >95% of baseline; 95% CI, 95% confidence interval; HR, hazard ratio.

levels are because of changes induced by cetuximab or secondary to changes in the kidney [17]. The phenomenon of hypomagnesemic hypocalcemia is well known [18] and may therefore contribute to the hypocalcemia in cetuximab-treated patients. Hypocalcemia may further be associated with a preexisting impairment of renal function. In univariate and multivariate logistic regression analyses, baseline serum creatinine levels were found to be predictive for hypocalcemia. This indicates that a closer follow-up should be performed of patients with borderline serum creatinine levels for hypocalcemia when treated with cetuximab.

The incidence of grade 3–4 hypomagnesemia in this cohort was 11%, which is somewhat higher than that reported before (3–5%) [7,14]. This may be attributed to the study design as only patients who had received cetuximab for at least 6 weeks were included and because magnesium levels decrease in a time-dependent manner [19]. Hypomagnesemia of any grade could be detected in 49.6% of patients. This rate is higher than that reported by Petrelli *et al.* [8], but it is within the range of another report in which all-grade hypomagnesemia was observed in 56% of patients [16]. The discordant findings may indicate that the lack of routine magnesium determinations is likely to result in an underestimation of the frequency and severity of hypomagnesemia during cetuximab exposure.

The present analysis suggests that patients treated with cetuximab plus platinum derivatives show a faster decrease in magnesium levels that results in markedly lower serum concentrations of magnesium (about 70% of baseline) compared with patients receiving cetuximab with other combinations. This platinum-related difference in the pattern of magnesium kinetics has not been

described before. Previous studies carried out in mCRC comparing oxaliplatin-based regimens with irinotecan-based regimen [20,21] did not compare the frequency or the grade of hypomagnesemia. It may only be speculated that this was in part because of the insignificant effect of hypomagnesemia on clinical symptoms and adverse events.

Recently published analyses recommend routine magnesium measurements for all patients treated with cetuximab [19]. In the present study, it is shown that specifically patients treated with cetuximab plus platinum derivatives should be monitored for clinical symptoms of hypomagnesemia. The reason for the more severe hypomagnesemia in the platinum plus cetuximab-treated cohort may be platinum-induced nephrotoxicity, which is more severe with cisplatin [22], but has also been reported in oxaliplatin-treated patients [23]. If unusual fatigue or muscle weakness or cramps occur and magnesium levels are low, a discontinuation of cetuximab and intravenous magnesium substitution should be considered [7].

As mentioned before, the predictive value of the early decrease in magnesium serum levels is currently under discussion [12,13]. Using ROC analysis, this analysis showed that a decrease in magnesium levels lower than 95% of baseline on day 14 of cetuximab exposure is associated with prolonged survival times in mCRC patients. Although data of Vincenzi *et al.* [12] could be confirmed, the results are in contrast to the report by Vickers *et al.* [13]. This may in part be explained by the different inclusion criteria and regimens used in the studies. In the present analysis, first-line and second-line patients were treated with cetuximab in combination with chemotherapy, which is similar to the more homogeneous group of Vincenzi *et al.* [12], where patients

were treated with irinotecan and cetuximab as the third-line treatment. However, patients in the report by Vickers *et al.* [13] were heavily pretreated and received cetuximab as a monotherapy. Detailed data on patients receiving first-line therapy are still missing. A prospective clinical trial with a closer follow-up of magnesium serum levels to validate the retrospective analyses is clearly required to obtain more information on this issue.

Conclusion

Hypocalcemia is a rare event in cetuximab-treated patients and has no predictive value for efficacy. Patients with impaired renal function as indicated by serum creatinine are more prone to develop hypocalcemia. Therefore, patients with a serum creatinine in the high normal range should be monitored for hypocalcemia when treated with cetuximab. Hypomagnesemia is a common event in cetuximab-treated patients. Data from clinical trials not requiring a close follow-up of magnesium levels probably underestimate the frequency of hypomagnesemia. Because of a greater magnesium waste in patients receiving cetuximab in combination with platinum derivatives, a higher awareness of hypomagnesemia is recommended. If clinical symptoms appear, intravenous magnesium administration and discontinuation of cetuximab are most efficient to restore magnesium levels.

Acknowledgements

S. Stintzing currently has a postdoctoral fellowship of the German Cancer Aid.

Conflicts of interest

S. Stintzing has received honoraria for talks and advisory board from Merck-Serono, Amgen GmbH, and Roche AG. D.P. Modest has received honoraria for talks and advisory boards from Merck-Serono, Amgen GmbH, and Roche AG. V. Heinemann has received honoraria for talks and advisory boards from Merck-Serono, Amgen GmbH, and Roche AG. For the remaining authors there are no conflicts of interest.

References

1. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, *et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; **360**:1408–1417.
2. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, *et al.* Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**:663–671.
3. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, *et al.* Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; **351**:337–345.
4. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, *et al.* Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; **11**:21–28.
5. Lordick F, Luber B, Lorenzen S, Hegewisch-Becker S, Folprecht G, Woll E, *et al.* Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Br J Cancer* 2010; **102**:500–505.
6. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, *et al.* Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; **373**:1525–1531.
7. Schrag D, Chung KY, Flombaum C, Saltz L. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *J Natl Cancer Inst* 2005; **97**:1221–1224.
8. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Risk of anti-EGFR monoclonal antibody-related hypomagnesemia: systematic review and pooled analysis of randomized studies. *Expert Opin Drug Saf* 2012; **11** (Suppl 1):S9–S19.
9. Chubanov V, Gudermann T, Schlingmann KP. Essential role for TRPM6 in epithelial magnesium transport and body magnesium homeostasis. *Pflügers Arch* 2005; **451**:226–234.
10. Ikari A, Okude C, Sawada H, Yamazaki Y, Sugatani J, Miwa M. TRPM6 expression and cell proliferation are up-regulated by phosphorylation of ERK1/2 in renal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; **369**:1129–1133.
11. Stintzing S, Kapaun C, Laubender RP, Jung A, Neumann J, Modest DP, *et al.* Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group. *Int J Cancer* 2013; **132**:236–245.
12. Vincenzi B, Galluzzo S, Santini D, Rocco L, Loupakis F, Corrales P, *et al.* Early magnesium modifications as a surrogate marker of efficacy of cetuximab-based anticancer treatment in KRAS wild-type advanced colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2011; **22**:1141–1146.
13. Vickers MM, Karapatis CS, Tu D, O'Callaghan CJ, Price TJ, Tebbutt NC, *et al.* Association of hypomagnesemia with inferior survival in a phase III, randomized study of cetuximab plus best supportive care versus best supportive care alone: NCIC CTG/AGITG CO.17. *Ann Oncol* 2012; **24**:953–960.
14. Tejpar S, Plesseaux H, Claes K, Piront P, Hoenderop JG, Verslype C, *et al.* Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol* 2007; **8**:387–394.
15. Groenestege WM, Thebaud S, van der Wijst J, van den Berg D, Janssen R, Tejpar S, *et al.* Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J Clin Invest* 2007; **117**:2260–2267.
16. Melichar B, Kralickova P, Hyspler R, Kalabova H, Cerman J Jr, Holecckova P, *et al.* Hypomagnesemia in patients with metastatic colorectal carcinoma treated with cetuximab. *Hepatogastroenterology* 2012; **59**:366–371.
17. Costa A, Tejpar S, Prenen H, Van Cutsem E. Hypomagnesemia and targeted anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) agents. *Target Oncol* 2011; **6**:227–233.
18. Suh SM, Tashjian AH Jr, Matsuo N, Parkinson DK, Fraser D. Pathogenesis of hypocalcemia in primary hypomagnesemia: normal end-organ responsiveness to parathyroid hormone, impaired parathyroid gland function. *J Clin Invest* 1973; **52**:153–160.
19. Do Pazo-Oubina F, Estefanel-Tejero A, Riu-Viladoms G, Anglada-Martinez H, Molas-Ferrer G, Creus-Baro N. Magnesium monitoring practice in monoclonal anti-epidermal growth factor receptor antibodies therapy. *J Clin Pharm Ther* 2012; **38**:101–103.
20. Moosmann N, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hass HG, Dietzfelbinger H, *et al.* Cetuximab plus capecitabine and irinotecan compared with cetuximab plus capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: AIO KRK-0104 – a randomized trial of the German AIO CRC study group. *J Clin Oncol* 2011; **29**:1050–1058.
21. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, *et al.* Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; **11**:38–47.
22. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int* 2008; **73**:994–1007.
23. Kawazoe H, Kawazoe H, Sugishita H, Watanabe S, Tanaka A, Morioka J, *et al.* Nephrotoxicity induced by repeated cycles of oxaliplatin in a Japanese colorectal cancer patient with moderate renal impairment. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010; **37**:1153–1157.

were treated with irinotecan and cetuximab as the third-line treatment. However, patients in the report by Vickers *et al.* [13] were heavily pretreated and received cetuximab as a monotherapy. Detailed data on patients receiving first-line therapy are still missing. A prospective clinical trial with a closer follow-up of magnesium serum levels to validate the retrospective analyses is clearly required to obtain more information on this issue.

Conclusion

Hypocalcemia is a rare event in cetuximab-treated patients and has no predictive value for efficacy. Patients with impaired renal function as indicated by serum creatinine are more prone to develop hypocalcemia. Therefore, patients with a serum creatinine in the high normal range should be monitored for hypocalcemia when treated with cetuximab. Hypomagnesemia is a common event in cetuximab-treated patients. Data from clinical trials not requiring a close follow-up of magnesium levels probably underestimate the frequency of hypomagnesemia. Because of a greater magnesium waste in patients receiving cetuximab in combination with platinum derivatives, a higher awareness of hypomagnesemia is recommended. If clinical symptoms appear, intravenous magnesium administration and discontinuation of cetuximab are most efficient to restore magnesium levels.

Acknowledgements

S. Stintzing currently has a postdoctoral fellowship of the German Cancer Aid.

Conflicts of interest

S. Stintzing has received honoraria for talks and advisory board from Merck-Serono, Amgen GmbH, and Roche AG. D.P. Modest has received honoraria for talks and advisory boards from Merck-Serono, Amgen GmbH, and Roche AG. V. Heinemann has received honoraria for talks and advisory boards from Merck-Serono, Amgen GmbH, and Roche AG. For the remaining authors there are no conflicts of interest.

References

1. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitt E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, *et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; **360**:1408–1417.
2. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, *et al.* Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**:663–671.
3. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, *et al.* Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; **351**:337–345.
4. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, *et al.* Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; **11**:21–28.
5. Lordick F, Luber B, Lorenzen S, Hagemisch-Becker S, Folprecht G, Woll E, *et al.* Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Br J Cancer* 2010; **102**:500–505.
6. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramfau R, *et al.* Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; **373**:1525–1531.
7. Schrag D, Chung KY, Fiombaum C, Saltz L. Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia. *J Natl Cancer Inst* 2005; **97**:1221–1224.
8. Petrelli F, Borrono K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Risk of anti-EGFR monoclonal antibody-related hypomagnesemia: systematic review and pooled analysis of randomized studies. *Expert Opin Drug Saf* 2012; **11** (Suppl 1):S9–S19.
9. Chubanov V, Gudermann T, Schlingmann KP. Essential role for TRPM6 in epithelial magnesium transport and body magnesium homeostasis. *Pflügers Arch* 2005; **451**:226–234.
10. Ikari A, Okude C, Sawada H, Yamazaki Y, Sugatani J, Miwa M. TRPM6 expression and cell proliferation are up-regulated by phosphorylation of ERK1/2 in renal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; **369**:1129–1133.
11. Stintzing S, Kapaun C, Laubender RP, Jung A, Neumann J, Modest DP, *et al.* Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group. *Int J Cancer* 2013; **132**:236–245.
12. Vincenzi B, Galluzzo S, Santini D, Rocco L, Loupakis F, Corrao P, *et al.* Early magnesium modifications as a surrogate marker of efficacy of cetuximab-based anticancer treatment in KRAS wild-type advanced colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2011; **22**:1141–1148.
13. Vickers MM, Karapetis CS, Tu D, O'Callaghan CJ, Price TJ, Tebbutt NC, *et al.* Association of hypomagnesemia with inferior survival in a phase III, randomized study of cetuximab plus best supportive care versus best supportive care alone: NCIC CTG/AGITG CO.17. *Ann Oncol* 2012; **24**:953–960.
14. Tejpar S, Pessevaux H, Claes K, Pront P, Hoenderop JG, Verslype C, *et al.* Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study. *Lancet Oncol* 2007; **8**:387–394.
15. Groenestege WM, Thebaud S, van der Wijst J, van den Berg D, Janssen R, Tejpar S, *et al.* Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia. *J Clin Invest* 2007; **117**:2260–2267.
16. Melichar B, Kralickova P, Hyspler R, Kalabova H, Cerman J Jr, Holeckova P, *et al.* Hypomagnesemia in patients with metastatic colorectal carcinoma treated with cetuximab. *Hepato-gastroenterology* 2012; **59**:366–371.
17. Costa A, Tejpar S, Prenen H, Van Cutsem E. Hypomagnesemia and targeted anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) agents. *Target Oncol* 2011; **6**:227–233.
18. Suh SM, Tashjian AH Jr, Matsuo N, Parkinson DK, Fraser D. Pathogenesis of hypocalcemia in primary hypomagnesemia: normal end-organ responsiveness to parathyroid hormone, impaired parathyroid gland function. *J Clin Invest* 1973; **52**:153–160.
19. Do Pazo-Oubina F, Estefanel-Tejero A, Riu-Viladoms G, Anglada-Martinez H, Molas-Ferrer G, Creus-Baro N. Magnesium monitoring practice in monoclonal anti-epidermal growth factor receptor antibodies therapy. *J Clin Pharm Ther* 2012; **38**:101–103.
20. Moosmann N, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Hess HG, Dietzfelbinger H, *et al.* Cetuximab plus capecitabine and irinotecan compared with cetuximab plus capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: AIO KRK-0104 – a randomized trial of the German AIO CRC study group. *J Clin Oncol* 2011; **29**:1050–1058.
21. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, *et al.* Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; **11**:38–47.
22. Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int* 2008; **73**:994–1007.
23. Kawazoe H, Kawazoe H, Sugishita H, Watanabe S, Tanaka A, Morioka J, *et al.* Nephrotoxicity induced by repeated cycles of oxaliplatin in a Japanese colorectal cancer patient with moderate renal impairment. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010; **37**:1153–1157.

1. Pinto, C., et al., *Management of skin toxicity associated with cetuximab treatment in combination with chemotherapy or radiotherapy*. *Oncologist*, 2011. **16**(2): p. 228-38.
2. Groenestege, W.M., et al., *Impaired basolateral sorting of pro-EGF causes isolated recessive renal hypomagnesemia*. *J Clin Invest*, 2007. **117**(8): p. 2260-7.
3. Cunningham, D., et al., *Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(4): p. 337-45.
4. Koefoed, K., et al., *Rational identification of an optimal antibody mixture for targeting the epidermal growth factor receptor*. *MAbs*, 2011. **3**(6): p. 584-95.
5. Van Cutsem, E., et al., *Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(14): p. 1408-17.
6. Petrelli, F., et al., *Risk of anti-EGFR monoclonal antibody-related hypomagnesemia: systematic review and pooled analysis of randomized studies*. *Expert Opin Drug Saf*, 2012. **11 Suppl 1**: p. S9-19.
7. Bonner, J.A., et al., *Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(6): p. 567-78.
8. Schönnemann, K.R., et al., *Phase II study of biweekly cetuximab in combination with irinotecan as second-line treatment in patients with platinum-resistant gastro-oesophageal cancer*. *Eur J Cancer*, 2012. **48**(4): p. 510-7.
9. Schrag, D., et al., *Cetuximab therapy and symptomatic hypomagnesemia*. *J Natl Cancer Inst*, 2005. **97**(16): p. 1221-4.
10. Yamamoto, Y., et al., *Cetuximab promotes anticancer drug toxicity in rhabdomyosarcomas with EGFR amplification in vitro*. *Oncol Rep*, 2013.
11. Loganathan, S., et al., *Inhibition of EGFR-AKT axis results in the suppression of ovarian tumors in vitro and in preclinical mouse model*. *PLoS One*, 2012. **7**(8): p. e43577.
12. Zhu, A.X., et al., *Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma*. *Cancer*, 2007. **110**(3): p. 581-9.
13. Van Cutsem, E., et al., *A phase Ib dose-escalation study of erlotinib, capecitabine and oxaliplatin in metastatic colorectal cancer patients*. *Ann Oncol*, 2008. **19**(2): p. 332-9.
14. Douillard, J.Y., et al., *First-line gefitinib in Caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study*. *Br J Cancer*, 2014. **110**(1): p. 55-62.
15. Moore, M.J., et al., *Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(15): p. 1960-6.
16. Bokemeyer, C., et al., *Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer*. *J Clin Oncol*, 2009. **27**(5): p. 663-71.
17. Van Cutsem, E., et al., *Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status*. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(15): p. 2011-9.
18. Douillard, J.Y., et al., *Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line*

- treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study.* J Clin Oncol, 2010. **28**(31): p. 4697-705.
19. Bibeau, F., et al., *Impact of Fc{gamma}RIIIa-Fc{gamma}RIIIa polymorphisms and KRAS mutations on the clinical outcome of patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus irinotecan.* J Clin Oncol, 2009. **27**(7): p. 1122-9.
 20. Loupakis, F., et al., *KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer.* Br J Cancer, 2009. **101**(4): p. 715-21.
 21. Jonker, D.J., et al., *Cetuximab for the treatment of colorectal cancer.* N Engl J Med, 2007. **357**(20): p. 2040-8.
 22. Weickhardt, A.J., et al., *Dual targeting of the epidermal growth factor receptor using the combination of cetuximab and erlotinib: preclinical evaluation and results of the phase II DUX study in chemotherapy-refractory, advanced colorectal cancer.* J Clin Oncol, 2012. **30**(13): p. 1505-12.
 23. Guarino, M.J., et al., *Dual inhibition of the epidermal growth factor receptor pathway with cetuximab and erlotinib: a phase I study in patients with advanced solid malignancies.* Oncologist, 2009. **14**(2): p. 119-24.
 24. Vincenzi, B., et al., *Early magnesium reduction in advanced colorectal cancer patients treated with cetuximab plus irinotecan as predictive factor of efficacy and outcome.* Clin Cancer Res, 2008. **14**(13): p. 4219-24.
 25. Lenz, H.J., *Cetuximab in the management of colorectal cancer.* Biologics, 2007. **1**(2): p. 77-91.
 26. Wong, Y.N., et al., *Phase II trial of cetuximab with or without paclitaxel in patients with advanced urothelial tract carcinoma.* J Clin Oncol, 2012. **30**(28): p. 3545-51.
 27. Tejpar, S., et al., *Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study.* Lancet Oncol, 2007. **8**(5): p. 387-94.
 28. Cohen, M.H., et al., *Approval summary: Cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and 5-fluorouracil for the first-line treatment of patients with recurrent locoregional or metastatic squamous cell head and neck cancer.* Oncologist, 2013. **18**(4): p. 460-6.
 29. Wolf, F.I., A.R. Cittadini, and J.A. Maier, *Magnesium and tumors: ally or foe?* Cancer Treat Rev, 2009. **35**(4): p. 378-82.
 30. Wolf, F.I., et al., *Magnesium and neoplasia: from carcinogenesis to tumor growth and progression or treatment.* Arch Biochem Biophys, 2007. **458**(1): p. 24-32.
 31. Melichar, B., et al., *Hypomagnesaemia in patients with metastatic colorectal carcinoma treated with cetuximab.* Hepatogastroenterology, 2012. **59**(114): p. 366-71.
 32. Fakih, M.G., G. Wilding, and J. Lombardo, *Cetuximab-induced hypomagnesemia in patients with colorectal cancer.* Clin Colorectal Cancer, 2006. **6**(2): p. 152-6.
 33. Fakih, M., *Anti-EGFR monoclonal antibody-induced hypomagnesaemia.* Lancet Oncol, 2007. **8**(5): p. 366-7.
 34. Knijn, N., et al., *The effect of prophylactic calcium and magnesium infusions on the incidence of neurotoxicity and clinical outcome of oxaliplatin-based systemic treatment in advanced colorectal cancer patients.* Eur J Cancer, 2011. **47**(3): p. 369-74.
 35. Muallem, S. and O.W. Moe, *When EGF is offside, magnesium is wasted.* J Clin Invest, 2007. **117**(8): p. 2086-9.
 36. do Pazo-Oubina, F., et al., *Magnesium monitoring practice in monoclonal anti-epidermal growth factor receptor antibodies therapy.* J Clin Pharm Ther, 2012.

37. Vincenzi, B., et al., *Early magnesium modifications as a surrogate marker of efficacy of cetuximab-based anticancer treatment in KRAS wild-type advanced colorectal cancer patients*. Ann Oncol, 2011. **22**(5): p. 1141-6.
38. Vickers, M.M., et al., *Association of hypomagnesemia with inferior survival in a phase III, randomized study of cetuximab plus best supportive care versus best supportive care alone: NCIC CTG/AGITG CO.17*. Ann Oncol, 2012.
39. Wolf, F.I., et al., *Hypomagnesaemia in oncologic patients: to treat or not to treat?* Magnes Res, 2009. **22**(1): p. 5-9.
40. Chen, P., et al., *Incidence and risk of hypomagnesemia in advanced cancer patients treated with cetuximab: A meta-analysis*. Oncol Lett, 2013. **5**(6): p. 1915-1920.
41. Paik, J.M., et al., *Determinants of plasma parathyroid hormone levels in young women*. Calcif Tissue Int, 2010. **87**(3): p. 211-7.
42. Kidwell, K.S., et al., *"Ghosts in My Body": Seizure-like Presentation of Hypocalcemic Tetany Secondary to Hypomagnesemia in a Patient Receiving Cetuximab Therapy for Metastatic Medulloblastoma*. J Pediatr Hematol Oncol, 2013.
43. Schimanski, C.C., et al., *Cetuximab-induced skin exanthema: Improvement by a reactive skin therapy*. Mol Med Report, 2010. **3**(5): p. 789-93.
44. Harrington, K.J., *Rash conclusions from a phase 3 study of cetuximab?* Lancet Oncol, 2010. **11**(1): p. 2-3.
45. Van Cutsem, E., et al., *Inpatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: the randomized EVEREST study*. J Clin Oncol, 2012. **30**(23): p. 2861-8.
46. Stintzing, S., et al., *Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: Results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group*. Int J Cancer, 2013. **132**(1): p. 236-45.
47. Guttman-Yassky, E., et al., *Characterisation of the cutaneous pathology in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib*. Eur J Cancer, 2010. **46**(11): p. 2010-9.
48. Lichtenberger, B.M., et al., *Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation*. Sci Transl Med, 2013. **5**(199): p. 199ra111.
49. Mascia, F., et al., *Genetic ablation of epidermal EGFR reveals the dynamic origin of adverse effects of anti-EGFR therapy*. Sci Transl Med, 2013. **5**(199): p. 199ra110.
50. Vincenzi, B., D. Santini, and G. Tonini, *Biological interaction between anti-epidermal growth factor receptor agent cetuximab and magnesium*. Expert Opin Pharmacother, 2008. **9**(8): p. 1267-9.
51. Nie, F., et al., *Meta-analysis: the efficacy and safety of monoclonal antibody targeted to epidermal growth factor receptor in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer*. J Dig Dis, 2009. **10**(4): p. 247-57.
52. Bonner, J.A., et al., *Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival*. Lancet Oncol, 2010. **11**(1): p. 21-8.
53. Stintzing, S. and V. Heinemann, *Author's reply to: "Prognostic value of cetuximab related skintoxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the EGFR signal transduction pathway: Results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group"*. Int J Cancer, 2012.
54. Maliakal, P. and A. Ledford, *Electrolyte and protein imbalance following anti-EGFR therapy in cancer patients: A comparative study*. Exp Ther Med, 2010. **1**(2): p. 307-311.

55. Cao, Y., et al., *Meta-analysis of incidence and risk of hypomagnesemia with cetuximab for advanced cancer*. Chemotherapy, 2010. **56**(6): p. 459-65.
56. Kono, T., et al., *Cetuximab-induced hypomagnesaemia aggravates peripheral sensory neurotoxicity caused by oxaliplatin*. J Gastrointest Oncol, 2010. **1**(2): p. 97-101.

DANKSAGUNGEN

Herrn Professor Dr. med. Volker Heinemann danke ich für die vertrauensvolle Überlassung des Themas und die guten Bedingungen unter denen ich meine Arbeit erstellen konnte.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Sebastian Stintzing für seine außerordentlich gute Betreuung, Motivation und Unterstützung.

Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

VERLAUF VON MAGNESIUM- UND CALCIUMWERTEN UNTER EINER THERAPIE
MIT CETUXIMAB – EINE ERWEITERTE TOXIZITÄTSANALYSE -

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand